FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE N° 78

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CHAPNIK Roger

né le 31 août 1931, à Paris (12e)

Présentée et soutenue publiquement le 19

Le début du diabète infantile

d'après onze observations du service de pédiatrie du centre hospitalier régional d'Orléans

Président : M. Julien MARIE, Professeur

LES EDITIONS POLYGLOTTES
232, rue de Charenton, Paris (12e)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1966

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CHAPNIK Roger

né le 31 août 1931, à Paris (12e)

Présentée et soutenue publiquement le 19

Le début du diabète infantile

d'après onze observations du service de pédiatrie du centre hospitalier régional d'Orléans

Président : M. Julien MARIE, Professeur

LES EDITIONS POLYGLOTTES
232, rue de Charenton, Paris (12e)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546003_0052

Le début du diabète infantile

d'après onze observations du service de pédiatrie du centre hospitalier régional d'Orléans

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

UNIVERSITÉ DE PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

DOYEN : G. BROUET

Premier assesseur : Daniel BARGETON
Deuxième assesseur : Paul CASTAIGNE

Professeurs honoraires :

MM. ALAJOUANINE (T.)
AUBIN (A.)
BENARD (H.)
BINET (L.)
BULLIARD (H.)
CATHALA (J.)
CHABROL (E.)
CHAILLEY-BERT (P.)
DEBRÉ (R.)
FEY (B.)
GAILLARD (H.)
GAUDART D'ALLAINES (F. de)
GENNES (L. de)
HALPHEN (E.)
HAZARD (R.)
HEUYER (G.)
LAROCHE (G.)
LAVIER (G.)
MM. LELONG (M.)
LEVY-SOLAL (E.)
LIAN (C.)
MARCHAL (G.)
MATHIEU (P.)
MONOD (R.)
MOREAU (R.)
MOULONGUET (P.)
PASTEUR VALLERY-RADOT
PETIT-DUTAILLIS (D.)
PIEDELIEVRE (R.)
QUENU (J.)
RENARD (G.)
RICHET (C.)
SENEQUE (J.)
STROHL (A.)
TANON (L.)
VERNE (J.)

I. — PROFESSEURS

1° Chaires de sciences fondamentales

a) *Professeurs titulaires :*

MM. DELMAS (A.), Anatomie
DELARUE (J.), Anatomie pathologique
BAUMANN (J.), Anesthésiologie
JAYLE (M.-F.), Biochimie médicale
MALMEJAC (J.), Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports
FAUVERT (R.), Biologie médicale
BUGNARD (L.), Biophysique médicale
DOGNON (A.), Biophysique médicale
DJOURNO (A.), Biophysique médicale
N..., Cancérologie médicale et sociale
SCHAPIRA (G.), Chimie pathologique
TUCHMANN (H.), Embryologie
LEJEUNE (J.), Génétique fondamentale
N..., Histoire de la médecine et de la chirurgie
GIROUD (A.), Histologie
BOYER (J.), Hygiène et médecine préventive
DESOILLE (H.), Médecine du Travail
DEROBERT (L.), Médecine légale
FASQUELLE (R.), Microbiologie (Bactériologie et virologie)
BRUMPT (L.-C.), Parasitologie

LAURENCE (G.), Pathologie chirurgicale
KUSS (R.), Pathologie chirurgiclea
N..., Pathologie exotique
MERKLEN (F.-P.), Pathologie expérimentale et comparée
LAROCHE (Cl.), Pathologie médicale
BRICAIRE (H.), Pathologie médicale
TURIAF (J.), Pathologie respiratoire
N..., Pathologie et thérapeutique générales

CHEYMOL (J.), Pharmacologie
LEVY (Mlle J.), Pharmacologie
BARGETON (D.), Physiologie
PARROT (J.), Physiologie
LEPAGE (F.), Physiologie et pathologie obstétricales
DESGREZ (H.), Radiologie médicale
CAUCHOIX (J.), Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
CONTE (M.), Thérapeutique
LAMOTTE (M.), Thérapeutique appliquée

b) *Professeurs à titre personnel :*

MM. OLIVIER (G.), Anatomie anthropologique
NEZELOFF (Ch.), Anatomie pathologique
BARBIER (P.), Bactériologie
DESGREZ (P.), Biochimie médicale
DREYFUS (J.-Cl.), Biochimie médicale
POLONOVSKI (J.), Biochimie médicale
COUJARD (R.), Histologie

BOURLIERE (F.), Biologie médicale
LOEPER (J.), Pathologie expérimentale
DEJOURS (P.), Physiologie
SCHERRER (J.), Physiologie
KELLERSOHN (L.), Physique médicale
GOUGEROT (L.), Physique médicale
FISCHGOLD (H.), Radiologie médicale

2° Chaires de Sciences cliniques

a) *Professeurs titulaires :*

MM. REDON (H.), Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)
SOULIÉ (P.), Clinique cardiologique (Broussais)
LENEGRE (J.), Clinique cardiologique (Boucicaut)

Cliniques chirurgicales :
LORTAT-JACOB (J.-L.), Beaujon
LEGER (L.), Coochin
PATEL (J.), Hôtel-Dieu
CORDIER (G.), Pitié
GOSSET (J.), Saint-Antoine
SICARD (A.), Salpêtrière
OLIVIER (Cl.), Tenon

FEVRE (M.), Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)

MERLE D'AUBIGNÉ (R.), Clinique chriurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)
DUBOST (Ch.), Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)
MATHEY (J.), Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)
DUPERRAT (F.), Clinique dermatologique (Saint-Louis)
DECOURT (J.), Clinique endocrinologique (Pitié)
LAMY (M.), Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)
HUGUIER (J.), Clinique gynécologique (Broca)
DEGOS (R.), Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)

TURPIN (R.), Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)
MOLLARET (P.), Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)
DELAY (J.), Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)
HAMBURGER (J.), Clinique des maladies métaboliques (Necker)
BERNARD (J.), Clinique des maladies du sang (Broussais)
CASTAIGNE (P.), Clinique des maldaies du système nerveux (Salpêtrière)

Cliniques médicales :
DEPARIS (M.), Bicêtre
MILLIEZ (P.), Broussais
BROUET (G.), Cochin
BARIETY (M.), Hôtel-Dieu
SEZE (S. de), Lariboisière
DREYFUS (G.), Pitié
KOURILSKY (R.), Saint-Antoine
BOUDIN (G.), Saint-Antoine
DEBRAY (Ch.), Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)
MARIE (J.), Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)
JUSTIN-BESANÇON (L.), Slinique médicale propédeutique (Broussais)
DEROT (M.), Clinique médico-sociale du diabôte sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)
DAVID (M.), Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)
GARCIN (R.), Clinique neurologique (Salpêtrière)
LACOMME (M.), Clinique obstétricale (Baudelocque)
MERGER (R.), Clinique tétricale (Saint-Antoine)
VARANGOT (J.), Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)
OFFRET (G.), Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)
N..., Clinique ophtalmologique (Cochin)
AUBRY (M.), Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)
THIEFFRY (S.), Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)
BERNARD (E.), Clinique de pneumo - phtisiologie (Laennec)
MICHAUX (L.), Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)
COSTE (F.), Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)
DECHAUME (M.), Clinique stomatologique (Salpêtrière)
ROUX (M.), Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)
LEMAIRE (A.), Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)
GAULTIER (M.), Clinique toxicologique
ABOULKER (P.), Clinique urologique (Cochin)
COUVELAIRE (R.), Clinique urologique (Necker)
PADOVANI (P.), Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
LAPLANE ((R.), Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)
DOMART (A.), Séméologie médicale (A. Chantin)
RAMBERT (P.), Séméologie médicale (Pitié)
WOLFROMM (R.), Séméologie médicale (Rothschild)
POILLEUX (F.), Séméologie et clinique chirurgicales (Broussais)
JUDET (R.), Séméologie traumatique et orthopédique (R.-Poincaré)

b) *Professeurs à titre personnel :*

MM. ANDRÉ (R.), Hématologie
BOUSSER (J.), Hématologie
GIBERTON (A.), Hydrologie et climatologie
BASTIN (R.), Maladies infectieuses
AZERAD (E.), Médecine
BOUR (H.), Médecine

GROSSIORD (A.), Médecine
LAMBLING (A.), Médecine
PEQUIGNOT (H.), Médecine
PERRAULT (M.), Médecine
SIGUIER (F.), Médecine
WORMS (R.), Médecine
LHERMITTE (F.), Neurologie
PICHOT (P.), Neuro-psychiatrie
MADURO (R.), Oto-Rhino-Laryngologie
KREIS (B.), Pneumo-Phtisiologie
MEYER (A.), Pneumo-Phtisiologie
DELBARRE (F.), Rhumatologie

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. CABROL (C.), Anatomie
GOUYGOU (Ch.), Anatomie pathologique
VOURC'H (G.), Anesthésiologie
CHRISTOL (D.), Bactériologie
CARTIER (P.), Biochimie médicale
GONNARD (P.), Biochimie médicale
HARTMANN (L.), Biologie médicale
GREMY (F.), Physique médicale
ROUCAYROL (J.-C.), Physique médicale

III. — DETACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ETRANGERES

MM. HAUDUROY (P.), Bactériologie
RUDLER (J.), Pathologie chirurgicale

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.)

Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIVREUX (E.)

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.),
Mlles DUROZOY (M.-F.), LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

A MES PARENTS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JULIEN MARIE
Professeur de Clinique Pédiatrique et de Pédiatrie sociale.
Médecin de l'Hôpital des Enfants Malades.
Officier de la Légion d'honneur.
qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.
Qu'il veuille accepter l'expression de toute notre gratitude.

AU PROFESSEUR AGREGE MANDE
Médecin de l'Hôpital Hérold
qui m'a donné le goût de la pédiatrie.

AU DOCTEUR NENNA
Médecin des Hôpitaux de Paris qui m'a le premier enseigné la médecine.

A MES MAITRES D'INTERNAT

LE DOCTEUR MAX-ANDRE VINCENT
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de Clinique à la Faculté.
Chirurgien-urologiste du Centre Hospitalier d'Orléans
qu'il veuille bien agréer l'expression de ma gratitude.

MONSIEUR LE DOCTEUR PHELINE
Ancien chef de Cliniques des Facultés de Lille et d'Alger.
Neuro-chirurgien du C.H.R.O.
à qui nous exprimons notre reconnaissance pour avoir
enrichi nos connaissances neurologiques.

MONSIEUR LE DOCTEUR GROBOIS
Médecin-chef du Service Jeanne d'Arc du C.H.R. Orléans
qui nous a fait bénéficier de son expérience.

MONSIEUR LE DOCTEUR NORY
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de Clinique à la Faculté.
Cardiologue du C.H.R. d'Orléans.
qui nous a initié à la cardiologie et a aidé à notre formation.

MONSIEUR LE DOCTEUR CHAMBON
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de Clinique à la Faculté.
Médecin-chef du Service de Pédiatrie du C.H.R. d'Orléans.
qui nous a fait bénéficier de son expérience et de ses conseils.

MONSIEUR LE DOCTEUR RAYMOND DIDIER
Assistant du service de Pédiatrie du C.H.R.O.,
qui nous a donné l'idée de cette thèse.

MONSIEUR LE DOCTEUR CHARLES PEYTAVIN
Ex-chef de Clinique à la Maternité.
Ancien chirurgien-chef et gynécologue.
accoucheur du C.H.R.O.
Nos plus vifs remerciements et notre hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE DAUPHIN
Chirurgien-chef du C.H.R.O.
qui nous a aidé et honoré de sa confiance.

Plan de l'ouvrage

I — *BUT* 15

II — *MATERIEL ET RESULTATS* 17

III — *HISTORIQUE* 21

IV — *STATISTIQUES* 23

V — *CLINIQUE* 25

VI — *RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE* 39

VII — *EPREUVES DE DETECTION* 61

VIII — *CONCLUSION* 71

CHAPITRE I

BUT DE L'OUVRAGE

Nous avons effectué ce travail d'après onzes observations recueillies dans le Service de Pédiatrie du Centre Hospitalier Régional d'Orléans.

L'examen des dossiers de jeunes diabétiques traités dans le service, ainsi que l'étude de nombreuses statistiques semble montrer en effet que le coma acéto-acidosique n'est que trop souvent la manière usuelle de découverte du diabète.

Nous avons donc tenté de dégager tous les faits, cliniques, génétiques et autres, qui peuvent servir à dépister le diabète le plus tôt possible.

Nous avons entrepris de plus, chez nos petits diabétiques une enquête sur les antécédents familiaux et personnels de ces enfants, en vue d'analyser les résultats à la lumière de ce qui est dit dans la littérature consacrée à ce sujet.

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET RÉSULTATS

Nous présentons un exemplaire du questionnaire que nous avons remis aux familles.

Sur onze familles auxquelles nous les avions adressées, neuf nous ont répondu.

QUESTIONNAIRE

1) *Antécédents familiaux :*

— connaissez-vous des diabétiques dans la famille de l'enfant ?

Mère : OUI NON

Père : OUI NON

	Nombre total	Sujet atteint	Cause de décès éventuel
Sœurs	.....	.....	.....
Frères	.....	.....	.....
Oncles, tantes maternels	.....	.....	.....
Oncles, tantes paternels	.....	.....	.....
Cousins germains maternels ..	.....	.....	.....
Cousins germains paternels ..	.....	.....	.....
Grands-parents maternels	.....	.....	.....
Grands-parents paternels	.....	.....	.....

2) *Grossesse et accouchement de l'enfant :*

La mère a-t-elle été malade pendant la grossesse ? .....
(préciser quels troubles)

Lieu de naissance : Hopital : .....
Clinique : .....
Domicile : .....
Connaissez-vous le poids à la naissance ? .....
L'enfant a-t-il crié de suite ? .....

3) *Développement :*

Age du premier sourire : .....
Age de la station assise : .....
Age de la marche : .....
Age des premiers mots : .....
A partir de quel âge a-t-il été propre ? .....

4) *Antécédents pathologiques :*

	A quel âge ? .....
— Oreillons	» » ? .....
— Varicelle	» » ? .....
— Zona	» » ? .....
— Rubéole	» » ? .....
— Grippe	» » ? .....
— Jaunisse	» » ? .....
— Autres affections	» » ? .....

5) *Avant que le diabète ne soit découvert, avez-vous remarqué que votre enfant :*

— mangeait plus que d'habitude ? .....
— avait soif ? .....
— se levait-il la nuit pour boire ? .....
— urinait-il beaucoup ? ..... la nuit ? .....
— a-t-il uriné au lit jusqu'à un âge avancé ? .....
— a-t-il recommencé à uriner au lit après avoir arrêté ? .....
— vomissait-il souvent ? .....
— avait-il mal à la tête ? .....
— avait-il des difficultés de croissance ? .....
— avait-il des difficultés de travail à l'école ? .....
— présentait-il une fatigabilité anormale ? .....
— a-t-il eu de la fièvre ou .....
— une opération chirurgicale .....
avant la découverte de son diabète ?

6) *Quand le diabète s'est-il déclaré ?*

.....

7) *L'enfant a-t-il eu des troubles associés ?*

— auditifs	apparus	depuis	quand ?	.....
— visuels	»	»	»	? .....
— autres	»	»	»	? .....

RESULTATS

Dans presque tous les cas, la grossesse et l'accouchement étaient normaux, sauf chez un enfant prématuré de 7 mois pesant 1,540 kg, mais nous n'avons pas trouvé de poids franchement supérieur à la normale. Les mères n'étaient pas diabétiques.

Le développement ultérieur s'est avéré normal, mais chez huit enfants sur onze on pouvait retrouver des antécédents de polydipsie, de polyurie ; par contre nous n'avons pas retrouvé de polyphagie particulière.

Un seul présentait des accidents visuels. C'était un enfant sourd depuis l'âge de trois ans, avec certaines altérations oculaires. L'ophtalmologiste notait que si dans l'œil droit il trouvait des « vestiges congénitaux, plus qu'une rétine diabétique proliférante, par contre, dans l'œil gauche, une veinule en vrille isolée pourrait bien signer le diabète ».

Deux enfants sur onze avaient des antécédents diabétiques connus, ce qui est de loin supérieur à la proportion diabétique dans une population normale.

Chez une petite fille, nous avons retrouvé l'hypertension artérielle relativement plus forte que chez les sujets normaux relatée par des auteurs américains.

7 sujets sur onze avaient une triade, grippe, rubéole, varicelle, mais nous ne pensons pas devoir y prêter attention.

En plus de l'exemplaire du questionnaire que nous avons utilisé, nous faisons un tableau qui résumera, nous l'espérons au mieux, les observations de nos petits malades, c'est-à-dire avec l'âge du début de la maladie, le mode de début, la présence d'antécédents familiaux, les circonstances marquantes qui les accompagnent.

Nous insistons sur le fait que cinq de ces petits malades, soit, presque la moitié, on eu leur diabète découvert par un coma acéto-acidosique.

Autre constatation : c'est chez les enfants dont le diabète a été découvert avant d'arriver à cette extrémité que le nombre des rechutes comateuses a été le moindre.

Peut-être, peut-on incriminer une meilleure résistance de l'enfant, mais ne peut-elle être due au fait que l'on a évité à l'organisme un choc éprouvant ?

Noms	*Age de découverte*	*Mode de découverte*	*Antécédents diabétiques familiaux*	*Faits cliniques associés*
Chois.	4 ans	coma	inconnus	inconnus
Des.	10 ans	coma	inconnus	T.A. 13,5-9 rubéole grippe varicelle
Bur.	10 ans	examen clinique	néant	abcès jambe droite à 3 ans sourd
Hay.	6 ans	coma	néant	rubéole grippe varicelle
Ash.	11 ans	examen clinique	un cousin germain maternel	rubéole grippe varicelle
Chau.	12 ans	examen clinique	inconnus	rubéole grippe varicelle
Alv.	4 ans	coma	grand-mère maternelle grand-oncle	
Lo.	3 ans	coma	néant	rubéole grippe varicelle
Bau.	7 ans	examen clinique polyurie polydypsie	néant	influence psychique notée par les parents
Bl.	7 ans	examen clinique polyurie polydypsie	néant	troubles gastro-intestinaux fréquents
Bo.	6 ans	polyurie polydypsie	inconnus	après coqueluche

CHAPITRE III

HISTORIQUE

C'est au début de notre ère qu'Arétée (30-90) baptisa cette maladie, déjà connue depuis longtemps, du nom de diabète = écoulement à travers un syphon.

C'est Cullen (1709-1790) qui, pour le distinguer du diabète insipide, le dénomma ainsi. Mais bien avant qu'elle soit ainsi baptisée, certains observateurs avaient décrit cette maladie et ses symptômes, tels que le Papyrus d'Eberth (1600 av. J.C.) qui relatait le syndrome polyurique, Celse (30 av. J.C. — 50) notait l'amaigrissement qui l'accompagnait et Arétée, son issue fatale. En Chine, 200 ans av. J.C., Tchang Tchong King, parle également de la « maladie de la soif ». Dans l'Ayur Veda, texte de médecine, brahmanique, Susruta au V[e] siècle note la faiblesse et l'odeur particulière de l'haleine, la fréquence de la furonculose et de l'anthrax, le fait que les fourmis se précipitent sur l'urine du malade comme sur du miel. C'est aux médecins chinois du VII[e] siècle que nous devons l'association des trois symptômes :

— Polyphagie

— Polydypsie

— Polyurie.

De longtemps sont connues également les complications. Déjà au XI[e] siècle, Avicenne décrivait la gangrène diabétique, au XVIII[e] siècle, Rollo, la catarrhacte associée ; Kussmaul, au XVIII[e] siècle associa à la description de la maladie, la respiration particulière qui porte son nom.

C'est plus tard que la biochimie complêta cette étude. Home, en 1780, isole le sucre de l'urine. Chevreuil, en 1815 l'identifie au glucose, Petters en 1857 identifie l'acétone dans l'urine du comateux. En 1889, Von Mehring et Minkowski démontrent l'abaissement de la réserve alcaline et Naunyn a en 1891 défini l'acidose.

C'est à Claude Bernard que revient la découverte du glycogène et de la fonction glycogénique du foie.

Jusqu'en 1922, on croyait qu'il s'agissait d'une déficience pure du pancréas, mais à cette date, Houssay démontre que l'hypophysectomie conduit à une hypersensibilité insulinique atténuée par l'injection d'extraits du lobe antérieur de l'hypoyhyse et de même chez un chien pancréactomisé, la gravité du diabète diminue du fait de l'hypophysectonie.

Il a fallu attendre 1922 pour que la thérapeutique du diabète puisse trouver son traitement essentiel, l'insuline, découverte par Banting et Best, cristallisée en 1927 par Abel.

Puis, à la suite des travaux de Ruiz, Savagnone, Janbon, et en particulier de Loubatiere, apparaissent les hypoglycémiants de synthèse, sulfamide, (tolbutamides, acétohexamides, etc.) et biguanides (phenformine).

CHAPITRE IV

STATISTIQUES

Le diabète, chez l'enfant, est plus fréquent, survenant, d'après les statistiques américaines dans un cas sur 2.500 enfants, ayant moins de 15 ans. C'est donc pour le médecin un problème particulier, mais qu'il ne doit pas laisser de côté.

Le déficit insulinique certain de l'enfant le différencie de la forme de l'adulte. Sans tenir compte des différences dans le degré de gravité, l'hérédité du diabète serait, pour Priscilla White, identique chez l'enfant et l'adulte. Selon elle, les statistiques montrent que le diabète, quel que soit l'âge de début, est un caractère héréditaire, récessif, autosomique. Dans des études portant sur les grands parents, la fratrie, et la descendance des enfants diabétiques, on a en effet clarifié la transmission du diabète. Des études faites à la Joslin Clinic (Etats-Unis) ont montré une incidence du diabète sur :

— 6,6 % des descendants des grands-parents ;
— 5,8 % dans la fratrie du diabétique ;
— 6 % à la première génération ;
— 4 % à la deuxième génération.

De la première visite jusqu'à 20 ans, les enquêtes familiales ont montré une positivité des tests au diabète passant de 20 à 60 %.

Priscilla White a tiré ces chiffres d'après les statistiques de la clinique Joslin portant sur 68.000 cas, ayant débuté en 1897.

Il y aurait en France 4 à 5.000 diabétiques de moins de 18 ans d'après l'article de M. Lestradet sur le risque diabétique.

Leupold nous donne la statistique de 205 enfants, 102 filles et 103 garçons atteints de diabète sucré, hospitalisé pour la première fois de 1940 à 1949 à la clinique infantile universitaire de Zurich où ils ont été examinés par rapport à la répartition d'âge

au début de l'affection. Trois âges semblent voir l'éclosion du diabète sucré avec le plus de fréquence. Ce sont la troisième ,la septième et la douzième année. La comparaison avec des statistiques d'auteurs différents nous confirme ces âges préférentiels de début du diabète.

Nous avons relevé dans Acta Pédiatrica Helvetica (p. 347) ce tableau qui nous résume les statistiques citées :

Auteurs	*Nombre de cas*	*Ages les plus fréquents du début de la maladie*		
1 White	3.965	3,5	6-7	12
2 White	750		8	
3 Cuttle	1.772	4	8	12
4 Danowski	547	3	7	10-12
5 John	500	4	6	11
6 Lublzen	500		5-7	10-14
7 Boulin	304		8	12-16
8 Farssel	253	4	8	13
9 Kiss et Barta	161	3		9-11
10 Priesel et Wagner	152		6	13
11 Chute	123	2	6-8	10-12
12 Uhry	123		8	10-12

Par contre, contrairement à Priscilla White qui dans une statistique de 1932 sur un groupe de 417 enfants avait trouvé que 86 % des enfants étaient plus grands que la moyenne des enfants sans diabète, et à Jackson et Kelly qui sur un groupe de 86 enfants avaient tiré les mêmes conclusions, Leupold ne pense pas que la taille des enfants à l'apparition de la maladie soit supérieure à la moyenne. 165 enfants examinés avaient une taille égale à celle de leurs camarades bien portants. Il rejoint dans ses conclusions Danowski qui étudia 244 patients de 4 à 15 ans.

La croissance, contrôlée dans sa polyclinique de Zurich, de 48 enfants de 3 à 15 ans, traités dès le début à l'insuline et soumis au régime libre, a montré au contraire, à la phase initiale du diabète, un retard qui n'a jamais pu être comblé. Par contre, dans huit cas ou l'équilibre avait été insuffisant, le ralentissement de croissance n'a pu être observé, sauf chez un enfant négligé.

Chez sept enfants, enfin, avec un régime pauvre en albumine délaissé en faveur d'un régime libre, la croissance pondérale ne semble pas avoir été affectée.

CHAPITRE V

RAPPEL CLINIQUE

A — Traits communs :

a) signes cardinaux et autres ;

b) Précoma ;

c) coma.

B — Complications :

a) sensorielles ;

b) urinaires ;

c) neurologiques.

C — Formes particulieres :

A — Traits communs.

a) Signes cardinaux et autres :

Dans les manuels, les signes qui incitent à un dépistage du diabète sont peu nombreux, mais il faut savoir y penser et les rechercher. Le début peut être mono ou polysymptomatique.

I — La soif

qui souvent inaugure le diabète, est d'habitude notable. Selon certains auteurs, elle présente un début brusque qui permettrait de noter de façon précise le début du diabète. C'est une soif in-

tense, brutale, pouvant nécessiter de 4 à 5 litres de boisson pour être assouvie. Elle oblige parfois le malade à se lever la nuit.

II — La polyurie

— d'apparition, elle aussi, parfois brusque ;

— d'importance en général relativement modérée, mais pouvant atteindre jusqu'à cinq litres par jour ;

— elle oblige souvent le malade à se lever la nuit ;

— elle déconcerte parfois les parents qui croyaient leur enfant propre, et le voient se souiller à nouveau.

III — La polyphagie

n'inquiète généralement pas la famille qui considère que si l'enfant mange bien c'est qu'il est en bonne santé ; mais si cet appétit contraste avec un amaigrissement ou une asthénie, il y a sans doute intérêt à s'en méfier.

IV — Autres signes.

— *La fatigue :* est parfois remarquée par une baisse de rendement scolaire, un défaut d'attention, une fatigabilité physique particulière.

— *L'amaigrissement :* souvent précoce, progresse assez vite, le poids pouvant descendre de plusieurs kilos, la peau devient sèche, le pédicule adipeux disparaît, les globules oculaires deviennent hypotoniques.

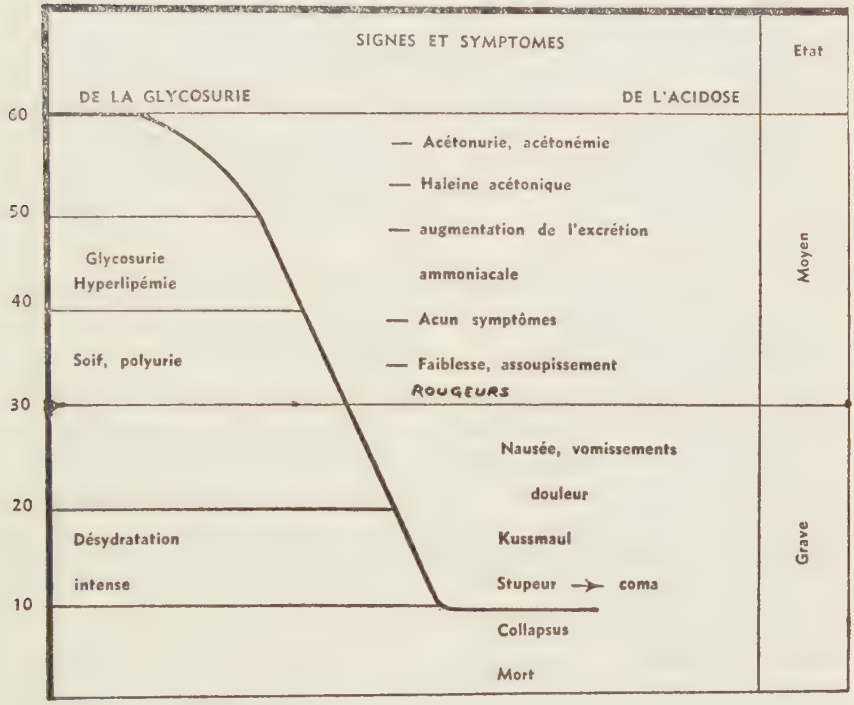
Tous ces signes conduiront à la recherche d'une glycosurie, les papiers réactifs facilitent grandement la tâche de l'omnipraticien, des examens biologiques permettront le diagnostic différentiel avec une potomanie, un diabète insipide, ou une néphropatie chronique.

— *Eruptions cutanées :* surtout si elles surviennent précocement. Certaines observations montrent des diabètes infantiles démasqués par un prurit vulvaire.

— à l'hôpital Hadassah, à Jérusalem, aurait été noté une rougeur particulière de la peau après mesure par cellule photo-électrique.

— *Infections urinaires* toujours suspectes chez l'enfant, pour beaucoup d'auteurs, mais nous reviendrons sur cet aspect.

Croquis sur le coma



Evolution de l'acidose diabétique d'après A.R. Wolwell — diabètes mellitus in général practice — Chicago : Year Book Publishers. Inc. 1947.

b) Précoma.

Nous pensons que cet exposé sur le début du diabète infantile ne saurait éluder ce qu'il cherche justement à éviter : le coma acidoacétosique dont le rappel physio-pathologique nous montrera la genèse.

Dans 5 sur 11 de nos observations, il a été la cause de la découverte d'un diabète. D'après les auteurs consultés, nous voyons qu'il inaugure bien plus souvent ce diabète qu'il n'en est un accident évolutif.

Ce coma est le type même de l'urgence médicale qui exige du praticien une action presque automatique : placer un cathéter de perfusion, poser une sonde pour étudier les urines.

Mais avant d'en arriver à ce stade, mieux vaux déceler la phase de précoma.

Le précoma est la période où, quoiqu'il existe une acidocétose d'importance variable, la conscience reste éveillée. La découverte de cette phase est d'importance primordiale, d'abord parce que le traitement y agit mieux et plus vite, ensuite, parce que les complications sont bien moindres. Mais c'est un diagnostic difficile, surtout si le diabète est méconnu, d'aspect clinique variable.

Signes fonctionnels :

Il peut être décelé par des signes digestifs ; une soif inextinguible, mais la famille ne la remarque pas toujours, et l'on voit combien il est important de demander si elle existe devant des *douleurs abdominales,* il faudra de même penser et on a vu des enfants adressés à l'hôpital avec le diagnostic d'une crise d'appendicite aiguë, alors qu'il s'agissait d'un précoma. De même, dans une *anorexie* soudaine, des vomissements abondants, *une diarrhée* profuse peuvent y faire penser. Des troubles circulatoires sont également décelables, froideurs et cyanose des extrémités, cyanose rougeâtre des pommettes.

Signes généraux :

Un signe capital est la perte de poids précoce et importante. Elle traduit la déshydratation intra et extra cellulaire. Elle est accompagnée de

signes physiques qui étayent son diagnostic :

— traits émaciés ;

— hypotonie des globes oculaires ;

— excavations des yeux avec dépression orbitaires ;

— les muqueuses buccales sont sèches et rouges ;

— la langue carminée ;

— la peau sèche garde le plis qui lui est imprimé.

Enfin, la recherche de signes respiratoires peut aider à confirmer le diagnostic :

— odeur acétonémique de l'haleine ;

— dyspnée de KUSMAUL souvent réduite à une respiration suspirieuse : polypnée, avec d'amples et profondes inspirations, bruyantes et pauses entre expirations terminantes et inspirations commençantes.

Signes biologiques :

Si ces signes cliniques ont amené à penser au diagnostic, la positivité de celui-ci sera confirmée par les examens de laboratoire, dans les urines et dans le sang.

DANS LES URINES :

— la glycosurie, que le praticien peut très bien objectiver, même en ville avec des produits vendus commercialement, Clinitest, Destrostix ;

— l'acétonurie peut être décelée de même

DANS LE SANG

— on appréciera une glycémie pouvant atteindre 5 gr. par litre, et plus ;

— une réserve alcaline abaissée, dont l'effondrement n'est pas toujours parallèle à l'état de conscience ;

— un ph. sanguin abaissé.

D'autres examens donneront une idée de l'évolution possible et du traitement à apporter. Ce seront :

a) une exploration de l'équilibre hydroélectrolytique, à la recherche, dans le sang d'une hypokaliémie surtout ; dans les urines, on s'enquerrera d'un ph. dont l'élévation peut révéler un trouble tubulaire fonctionnel, accessoirement une hypernatrémie ;

b) une exploration rénale qui recherchera :

— une urémie, qui s'élève non tant à cause de l'hypercatabolisme cellulaire, que de la diminution du flux sanguin rénal ;

— une protéinurie. de pronostic défavorable si elle est élevée.

C — Coma.

Souvent le précoma n'aura pu être décelé, le coma survient brusquement, et c'est à cette phase que le diagnostic devra être fait.

C'est un coma d'abord vigile, puis profond, avec une perte totale de la conscience et de la motilité, avec :

— résolution musculaire complète, avec hypotonie et aréfléxie tendineuse ;

— une absence de raideur méningée, de signes neurologiques en foyers, de signes de Babinski ;

— une mydriase en règle modérée.

Ce sont surtout les signes cliniques qui individualiseront le coma.

Avec l'hypothermie et les troubles circulatoires, déjà vus, en précoma, on trouve également :

— une déshydratation importante ;

— une tendance au collapsus ;

— des troubles respiratoires accentués par rapport au précoma.

Parfois des complications peuvent inaugurer la crise :

— collapsus cardio-vasculaire, avec chute de plus en plus rapide de la pression artérielle, avec pouls rapide et petit, voir imperceptible, alors que les bruits du cœur restent initialement bien frappés ;

— des extrémités froides, livides, une oligurie ;

— une insuffisance rénale aiguë liée à la déplétion potassique et à l'hyperosmolarité plasmatique. Elle se traduit par une réduction de la diurèse pouvant confiner à l'anurie ;

— voire des complications neurologiques (convulsions, hémiplégies) ou digestives.

Le coma découvert à temps et bien traité doit guérir.

B — COMPLICATIONS

a) Troubles oculaires et sensoriels :

Actuellement, on ne pense plus que le diabète soit, comme l'avaient décrit Albert et Noorden, capable d'être compliqué directement d'atrophie optique.

Kinder, dans une étude sur 8.000 diabétiques n'a pas retenu un seul cas de surdité qu'il puisse attribuer au diabète.

MM. Barjon, Lestradet et Labauge, rapportent l'observation de deux frères atteints de diabète sucré, avec atrophie optique et

troubles de l'ouïe. Chez l'un, trois ans après la découverte d'un diabète à l'âge de 4 ans, l'acuité visuelle déclina rapidement ; le fond d'œil montrait une papille très décolorée. A l'âge de 8 ans, apparut une diminution très sensible de l'acuité auditive. Le reste de l'examen, clinique biologique et chromosomique s'avérait normal.

Chez l'autre, dont le diabète a été découvert lors d'examens systématiques, après le diagnostic porté chez le premier, il y avait une diminution moindre de l'acuité visuelle, et seule une hypo-exitabilité bilatérale était découverte à l'examen labyrinthique.

Dans les antécédants de ces deux enfants, on retrouvait du côté paternel une dyschromatopsie chez le père et un grand oncle, un diabète chez une tante et chez des cousins éloignés.

Ces deux frères avaient une sœur dont la vue et l'ouïe étaient normales. Leur mère était sans antécédents diabétiques ou ophtalmologiques.

Les mêmes auteurs rapportent également :

L'observation d'une petite fille de 13 ans, diabétique depuis 8 ans, avec cararrhacte bilatérale cortico-nucléaire, une acuité visuelle de 1/10e aux deux yeux, une motricité oculaire et des pupilles normales. Un examen audiométrique de prudence montrait une surdité de type oreille interne avec une diminution de 15 à 20 décibels jusqu'au 2048, la chute était de 40 décibels sur le 4.000 et de 55 décibels sur le 8.000 Ces anomalies étaient bilatérales et symétriques.

Le développement psycho-moteur était, par ailleurs, normal. Il n'y avait apparemment aucun antécédent diabétique ou sensoriel dans la famille.

Pour les auteurs de ces observations, l'athrophie optique était incontestablement primitive, parce que dans les trois observations, la papille était à bords nets. La rétine n'était pas pigmentée, les vaisseaux rétiniens étaient normaux. Ils rejetaient tout autre diagnostic différentiel.

Par contre, ils pensent que l'anomalie de la vision des couleurs peut fort bien être secondaire. Certes, dans le premier et le dernier cas, l'achromatopsie était difficile à affirmer, en raison de la diminution considérable de l'acuité visuelle. Par contre, chez le deuxième frère, dont la vision était meilleure, on pouvait mieux l'affirmer. Elle paraît être secondaire car, François, dans un article récent a montré que dans les atrophies optiques hérédo-

familiales, les dischromatopsies sont pratiquement constantes. En ce qui concerne la catarrhacte de la petite fille, il pense que la notion de découverte quelques mois après, du diabète permet de rejeter le diagnostic de catarrhacte diabétique vraie, et qu'il s'agit plutôt d'une catarrhacte congénitale.

Dans les trois cas, un déficit vestibulaire avait été constaté. Dans la littérature médicale, d'autres observations sont citées.

Celle de Wolfram qui, en 1938, avait rapporté l'histoire d'une famille de huit enfants dont quatre (deux garçons, deux filles) présentaient un diabète sucré avec atrophie optique sans scotome central.

Dans un des cas, l'atteinte oculaire avait précédé de quatre ans la découverte du diabète sucré. En 1938, il n'y avait pas de diminution de l'acuité auditive, mais chez le sujet réexaminé en 1956, on pouvait constater sa diminution.

Tyrer, en 1948, note chez un adolescent de 18 ans, dont le diabète sucré a été découvert à 8 ans, une atrophie optique. Depuis longtemps, on avait remarqué chez ce garçon une diminution de l'acuité visuelle. En outre, il existait chez ce malade un infantilisme, et un goitre, sans autre anomalie tyroïdienne. On retrouve chez un frère et une sœur de ce jeune homme, également diabétiques, des anomalies ophtalmologiques. Deux autres frères et sœurs étaient normaux. Les parents étaient consanguins.

Stanbury, en 1948 également, a étudié une fratrie de neuf personnes dont trois (deux filles et un garçon) avaient un diabète sucré, et une atrophie optique apparue quatre, cinq et huit ans après le début du diabète. Atrophie sans scotome central, mais avec un trouble de la vision des couleurs, cependant, comme dans les premières observations citées, l'acuité visuelle était faible.

Enfin, en 1958, Schaw et Duncas étudièrent une fratrie de douze personnes où deux sœurs présentaient également depuis l'enfance un diabète sucré, et des anomalies oculaires et auditives. Dans l'un des cas, existait une surdité et une catarrhacte sans atrophie optique. Chez une de leurs nièces, une surdité était découverte à l'âge de 4 ans, quatre avant la découverte d'un diabète, lui-même suivi, deux ans plus tard, de la constatation d'une atrophie optique bilatérale.

En conclusion, MM. Lestradet, Barjon et Labauge pensent que l'atrophie optique ne dépend jamais du diabète sucré chez l'enfant, et à l'appui de leur théorie, ils citent la statistique de

Waite et Beetham qui, en 1935, ont comparé la fréquence de l'atrophie optique chez un groupe de diabétiques, et un groupe de non diabétiques, et ont trouvé des résultats extrêmement semblables.

Donc, pour ces auteurs, ni l'atrophie optique, ni la surdité ne sont des troubles résultants du diabète, mais des troubles associés le précédant.

Ces associations neurologiques du diabète constituent plusieurs syndromes : Friedriech-Laurence-Moon-Bardet-Biedle ; les exemples cités inclineraient à faire penser qu'il s'agirait d'entités pathologiques héréditaires.

Dans le « Diabètes » de février 63, Safir, Paulsen, Klayman, rappportent une observation qui les a amené à rechercher dans le diabète le degré de pression intra-oculaire. Une jeune fille de 16 ans, diabétique depuis l'âge de 4 ans, et bien équilibrée par un régime normal et 65 unités de NPH quotidiennes se mit à se plaindre d'épisode soudains, brefs, d'amaurose de l'œil gauche survenant quand elle se levait brusquement après avoir été courbée. Tout avait commencé trois mois auparavant, et devenait de plus en plus fréquent. Entre les crises, tout rentrait dans l'ordre. On lui trouva une pression oculaire de 38 mm de percure dans l'œil droit et de 53 mm dans l'œil gauche. Ces tensions qui signaient le glaucome étaient donc la cause de ces amauroses soudaines.

Cette observation mena à étudier la pression oculaire de 38 enfants diabétiques.

Sept, donc 18 % furent classés comme anormaux ; l'un à cause d'un test positif à l'ingestion d'eau, et six, parce que, par rapport à la normale d'un groupe d'enfants non diabétiques, leur tension oculaire s'élevait de 3 déviations standard.

Quatre, donc 10 % furent classés comme suspects, à cause d'une tension supérieure de 2 déviations standard au-delà de la moyenne de contrôle.

Ceci amène les auteurs à penser que les enfants diabétiques devraient avoir des examens oculaires répétés, comprenant des mesures adéquates de la tension oculaire.

b) Glomérulopathies diabétiques et autres atteintes du système uro-génital :

Les principales atteintes du diabète au niveau du rein sont la pyelo-néphrite chronique, quoique ceci soit controversé par Etzwiller, la nécrose papillaire, et les glomérulopathies.

Une étude anatomopathologique montre que les glomérulonéphrites dégénératives peuvent être exsudatives, diffuses, ou nodulaires, ou présenter les signes du syndrome néphrotique de Kimmelstiel-Wilson, les anses capillaires étant repoussées à la périphérie réalisant un aspect que l'on qualifie de « circonférentiel ».

Chez l'enfant, l'affection se démasque par l'albuminurie ; moins fréquemment, l'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique qui en général apparaissent 10 à 20 ans après le début du diabète.

Donnel D. Etzwiller a étudié les urines de 170 enfants diabétiques. 76 garçons et 94 filles ,par culture et analyses de routine. Celles-ci n'ont pas détecté de résultats inhabituels sauf une densité augmentée par le sucre et l'acétone. Un enfant seulement avait une pyurie significative, et elle était associée avec une infection urinaire. Des études bactériologiques quantitatives ont montré que la proportion d'infections de l'arbre urinaire. parmi cet ensemble de jeunes diabétiques est similaire à celui trouvé dans une population normale du même âge.

Cette opinion renverse l'opinion souvent admise que ce genre d'affection est fréquent chez les diabétiques parce qu'ils possèdent une susceptibilité augmentée à l'infection, que le sucre dans l'urine facilite la prolifération bactérienne, que ces individus sont plus exposés au cathétérisme urinaire que les autres. De nombreux auteurs avaient opiné en ce sens et leurs statistiques aussi, jusqu'à ce que Rengart ait démonré que la plupart de ces infections surviennent chez les patients alités.

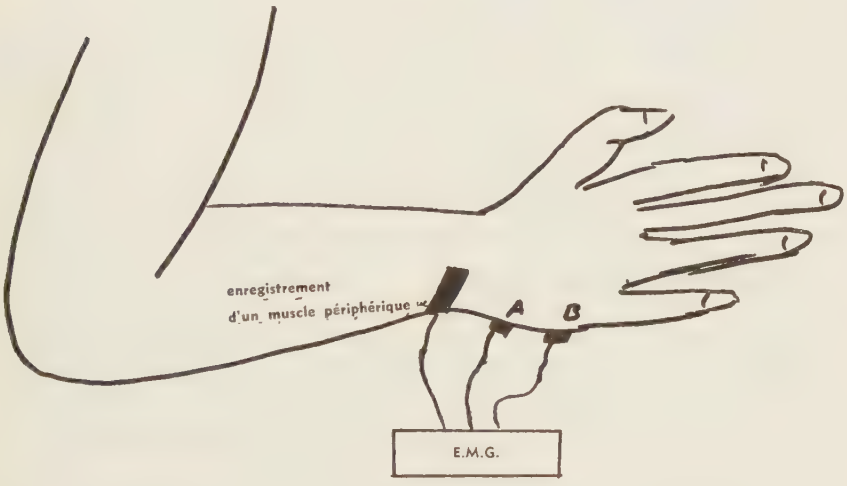
c) Les neuropathies diabétiques :

La plupart des auteurs consultés ne trouvent que peu d'atteintes neurologiques chez le jeune diabétique.

Toutefois, nous avons été attirés par une étude d'Ingrid Gamstorp sur la vitesse de conduction des nerfs-moteurs périphériques dans le retard mental, le diabète et divers troubles neurologiques de l'enfance.

Un stimulus électrique supramaximal fut donné de manière percutante en deux points le long du nerf et la réponse donnée par un muscle périphérique recueillie par une surface électrique et enregistrée sur électromyographe.

Donc le temps de réponse était : $\frac{T1 - T2}{A \quad B}$ (temps en secondes) (distance des électrodes), 136 mesures ont été prises sur 23 enfants diabétiques, 15 filles et 8 garçons, huit de 3 à 8 ans, quinze de 8 à 16 ans. Tous les enfants étaient traités et indemnes de toute acidocétose.



La fréquence des signes cliniques de polyneuropathie dans le diabète a poussé à faire plusieurs investigations sur la vitesse de conduction des nerfs-moteurs dans cette maladie. Les résultats sont concordants. Il existe une plus haute proportion de valeurs anormalement basses et de moyennes basses chez les diabétiques avec ou sans signes clinique de polyneuropathie que chez les personnes apparamment normales. Sur 136 mesures, la moyenne calculée pour chaque nerf et chaque groupe, pour chaque nerf et chaque

groupe d'âge est comparée avec les moyennes normales. Aucune différence ne fut trouvée pour le nerf médian dans le premier groupe d'âges, le plus jeune. Les valeurs pour le radial dans le plus jeune groupe et le musculo-cutané dans le groupe le plus âgé étaient diminués de manière significative ($0{,}01 > P > 0{,}001$). Dans le groupe d'âge le plus jeune la différence était significative pour le musculo-cutané et le radial, et plus significative pour le médian dans le groupe le plus âgé ($P < 0{,}001$).

C — FORMES PARTICULIERES DU DIABETE

a) *Syndrome de* Prader Willy.

Un syndrome particulier est celui de Prader Willy. En 1956, Prader, Labhart, Willi et Fanconi décrivent un syndrome caractérisé principalement par :

— une déficience mentale ;

— obésité ;

— stature anormalement petite ;

— hypotonie musculaire ;

— testicules ectopiques.

Les patients chez qui ils avaient observé ces syndromes étaient des enfants « flasques ».

En 1961, Prader et Willy, amenèrent à 14 leur nombre d'observations. Ils remarquèrent qu'après 12 ans apparaissait un diabète. Quelques temps après, Laurence enregistrait six cas supplémentaires. La même année Dienne et Miller ajoutaient 3 autres cas.

Ce syndrome semble être facile à distinguer cliniquement, et sans doute, plus fréquent que connu. Forsman et Hagberg du Academic Hospital, Upsala (Suède) ajoutent un autre cas chez qui ils relèvent les faits cliniques déjà écrits. Ils lui font subir un test de cortisone glucose, et trouvent une courbe élevée et allongée ce qui les amène à penser comme Conn et Fajans qu'il y avait une forte présomption de prédiabète. Si elle était encore capable de maintenir un métabolisme hydrocarboné normal, la capacité des cellules β insulino-secrétrices de répondre à des stimulations plus fortes était très limitée.

b) *Syndrome de* Mauriac.

Que l'on appelle encore syndrome polycorique des enfants diabétiques car, anatomopathologiquement, il est traduit par une surcharge glycogénique et lipidique des cellules hépatiques. Il s'observe chez les jeunes diabétiques à type grave, ayant débuté tôt. Il se caractérise par :

— un retard de croissance portant sur la taille, la maturation osseuse, la puberté ;

— une obésité à prédominance faciale et tronculaire, une face ronde télangiectasique, avec un ventre proéminant ;

— un foie en général augmenté de volume, lisse indolore, accompagné d'une rate normale, rarement d'une circulation collatérale. Cette obésité, de type cushingoïde a fait penser à un hypercorticisme associé ;

— les caractères sexuels restent immatures.

Son origine est controversé : pour Mauriac, ce syndrome était lié à l'intensité et à la durée du traitement. D'autres pensent qu'il apparaît parce que l'insuline lui en donne le temps. Pour Darnaud, il est dû purement à un traitement mal conduit, causé par une piqure d'insuline unique, qui préserve l'enfant du coma, mais du fait de périodes acétonuriques prolongées l'empêche d'avoir un développement normal. L'infantilisme serait reversible, et à l'appui de sa thèse, il cite le cas d'une jeune fille de 18 ans, diabétique depuis l'âge de 11 ans, atteinte d'un syndrome de Mauriac qui, avec un traitement adéquat vit disparaître son obésité, sa taille grandir de 11 cm. Plus tard, elle devint mère de famille.

c) *Diabète lipoatrophique.*

Tel que le décrit M. Baudin :

C'est un syndrome rare, probablement héréditaire, à prédominance féminine.

Il est caractérisé par une lipoatrophie de l'ensemble des tissus sous-cutanés, sans cétose ni acidose, insulinorésistant, avec gigantisme acromégalique, hépatosplénomégalie. Pour certains il serait dû à un excès de STH (hormone somatotrope).

d) *Syndrome de* Noblecourt.

Avec petite taille, gros ventre contrastant avec la maigreur.

e) *Des syndromes encore plus rares :*

— Celui de Laurence-Moon-Bardet-Biedle, avec obésité, hypogonadisme, débilité mentale, polydactylie-rétine pigmentaire, et parfois diabète. Pour certains, ce serait un syndrome hypothalamique congénital.

— Celui d'Alstrom, avec obésité-diabète-dégénérescence rétinienne atypique, avec amaurose centrale, surdité par atteinte du VIII.

f) *Le diabète néo-natal.*

Pour Lestradet, le diabète néo-natal vrai est très rare. Certaines observations concernant les enfants de mères diabétiques et les hyperglycémies aiguës secondaires aux déshydratations aiguës, à l'atteinte méningo-cérébrale, ou à une infection sévère, sont à rejeter du cadre de cette affection.

Il existe deux formes de diabète néo-natal :

La forme transitoire, marquée par une hyperglycémie, une glycosurie durant quelques semaines ou mois, ne réclame que de petites doses d'insuline pour obtenir un équilibre satisfaisant. Certains auteurs la rattachent aux troubles précédents.

Par contre, le diabète variable et définitif se voit chez des nourrissons petits avec antécédents de diabète. Il se marque par la déshydratation, une soif vive, parfois déclanchée par une infection. L'hyperglycémie avec glycosurie massive s'associe souvent avec une cétonurie importante. Les doses d'insuline utilisées sont relativement élevées. Le pronostic vital semble péjoratif, mais ne paraît pas dépendre directement du diabète.

CHAPITRE VI

RAPPEL PHYSIO-PATHOLOGIQUE

I — AVANT-PROPOS.

II — REGULATION NORMALE DE LA GLYCEMIE.

A) taux normal ;

B) origine normale du glucose ;

C) système hypoglycémiant : l'insuline ;
- a) nature,
- b) mode d'action,
- c) libération.

D) Système hyperglycémiant ;
- a) système d'entretien,
  - 1 — S.T.H.
  - 2 — cortisol.
  - 3 — Hormone thyroïdienne
- b) système d'action rapide ;
  - 1 — adrénaline.
  - 2 — glucagon.

— Notes sur la régulation de la glycémie.

III — PERTURBATIONS APPORTEES PAR LE DIABETE.

A) Effets sur le métabolisme glucidique. Conséquences.

B) Effets sur le métabolisme lipidique.

IV — THEORIES INFECTIEUSE DE L'ETIOGENIE DU DIABETE.

V — DIABETE ET HEREDITE.

I — AVANT-PROPOS

Bien que la question soit difficile, souvent controversée, et loin d'être définitivement résolue, il nous a semblé utile d'esquisser la physiopathologie du diabète afin de tâcher d'en mieux comprendre la clinique.

Il y a un problème de physiologie métabolique avant tout et selon la parole d'un de nos maîtres, le Dr. Alagille « la physiologie est plus que partout ailleurs indispensable en pédiatrie. »

De plus, les théories sur le diabète ont subi des bouleversements profonds. Il nous a semblé indispensable de faire le point des nouveaux faits et des idées nouvelles apparus ces dernières années. Le diabète nous semblait avant tout influer sur le métabolisme glucidique, avec toutes les conséquences possibles.

Il est évident que l'organisme a besoin de glucides. Ceux-ci fournissent une source essentielle d'énergie pour les contractions musculaires de l'organisme, en permettant à l'A.D.T. de se muer en A.T.P.

En s'orientant dans la voie des pentoses, ils entrent dans la constitution d'éléments plastiques constitutifs de l'organisme, nucléotides, céphalines, acide chondroïtine sulfurique, muccopolysaccharides, etc.

Enfin, ils sont nécessaires à la synthèse des lipides et des protéines. La régulation glycémique était due, au début de nos études, à l'apport alimentaire, à la glycogénolyse, en enfin, en cas extrême, à la néoglycogénèse. Le rôle de l'insuline était de lever l'inhibition de la S.T.H. sur la phosphorylation du glucose.

A l'heure actuelle, la néoglucogénèse, à partir des lipides et des protides semble être la première source de la régulation glycémique. Les autres étant secondaires. Les lipides, par une synthèse inverse, sont donc aussi une source de sucre.

Le problème de la cétose n'est peut-être pas encore résolu. Au début, nous croyions que la cétose était due à la libération d'acides aminés et gras, transformés en cétones à cause de la néoglucogénèse.

Par la suite, nous apprîmes que les corps cétoniques étaient des corps normaux, indispensables à certains cycles métaboliques mais qu'ils ne peuvent être utilisés, faute d'une quantité suffisante d'oxalo-acétate. Mais cette théorie est encore controversée car selon Darnaud, on a vérifié que la teneur du foie des animaux

diabétiques en oxalo-acétate était normale et que l'administration d'oxalo-acétate reste sans effets dans l'acidose diabétique.

Comme Campbell, nous pensons donc que la cause qui fait qu'une utilisation insuffisante des glucides déclenche la cétogénèse demeure encore inconnue.

Ce qui semble surtout difficile à expliquer est la « mauvaise volonté » de l'organisme à utiliser dans le cycle de Krebs, l'acétyl coenzyme A, qui, dans le diabète s'accumule parce qu'il ne peut être utilisé pour la synthèse lipidique, alors que, dans les conditions normales, le même acétyl coenzyme A issu de la dégradation des glucides est utilisé dans le cycle tricarboxylique.

II — REGULATION NORMALE DE LA GLYCEMIE

A) Taux normal :

On définit la glycémie comme le taux de glucose libre dans le sang total. Chez l'adulte normal, la glycémie à jeun est comprise entre 0,85 et 1 g/1. ; au-dessus de 1,20 g/1., il y a hyperglycémie. Au-dessous de 0,70 g/1., il y a hypoglycémie. Ces chiffres varient avec l'âge : chez le nourisson dont le centre glyco-régulateur diencéphalique est immature, la glycémie varie de 0,45 à 1,10 g/1. Le taux varie également avec le nycthémère : le matin, le taux est au plus bas ; après les repas, il peut atteindre 1,60 g/1.

Chez un homme de 75 kgs. on évalue la quantité totale de glucose à 55 g répartis comme suit :

— 5 g dans le compartiment vasculaire (2/3 dans le plasma, 1/3 dans les globules) ;

— 15 g dans le compartiment interstitiel ;

— 35 g dans le compartiment intracellulaire.

B) Origine du glucose :

Le glucose sanguin a une double origine : d'une part l'apport exogène alimentaire qui procure 400 g d'hydrate de carbone par 24 heures. Il est constitué par les hydrates de carbonne en chaînes longues : amidon, glycogène, sucres en C 12 : saccharose, maltose, galactose, etc. L'apport exogène est en grande partie stocké au niveau du foie sous forme de glycogène.

Mais la plus grande partie du glucose sanguin est d'origine hépatique. Le foie, en effet, entretient la glycémie par la néoglycogénèse. A partir des protides, comme l'avait démontré Claude

Bernard, qui avait découvert qu'un chien nourri exclusivement de viande avait un foie riche en glycogène. Ce qui démontrait le rôle glucoformateur des protides.

Il semble, d'autre part, que les lipides peuvent également être convertis en glucides.

Le glycogène formé à partir des glucides alimentaires de la veine porte et de l'acide lactique provenant de la dégradation du glycogène musculaire forme un polymère du glucose avec une structure arborescente formée par des chaînes linéaires de molécules de glucose unies par les carbones 1-4 ; sur ces chaînes sont branchées latéralement, par des ponts osidiques 1-6, d'autres chaînes linéaires. En cas de besoin, le glycogène est clivé en de nombreuses mollécules de glucose. Les réserves glycogéniques de l'enfant sont notablement inférieures à celles de l'adulte.

Le glucose peut donc à l'inverse être emmagasiné sous forme de glycogène, il peut également être dégradé dans le cycle de Krebs où il est complètement brûlé ; enfin il peut être transformé en lipides.

C) Système hypoglycémiant : l'insuline.

Certes, la glycémie peut en partie se régler d'elle-même dans une certaine mesure. Il existe une autorégulation favorisée par le fait que le glucose sanguin est en équilibre osmotique avec le glucose des espaces intersticiels. Le rein joue également un rôle dans l'autorégulation physico-chimique de l'organisme. Mais celle-ci est un mécanisme doué d'une certaine inertie aussi, d'autres mécanismes sont mis en jeu pour un ajustement plus précis et plus rapide de la glycémie :

— par un système hyperglycémiant complexe, pluri-hormonal ;

— par un système hypoglycémiant représenté par l'insuline.

a) *Nature de l'insuline :*

C'est une hormone protéique, découverte en 1922 par Banting et Best. Elle a un poids molléculaire de 6000. Elle est formée de deux chaînes polypepditiques réunies par les ponts dissulfures existant dans l'organisme sous forme polymérisées.

Elle est secrétée par les cellules Béta des îlots de Langerhans.

b) *Mode d'action.*

Etudions maintenant l'action de l'insuline. Nous la voyons

agir sur tous les métabolismes : glucidique, lipidique, protidique, hydrominéral.

1 — Elle agit sur le métabolisme glucidique, d'une part, en diminuant le glucose circulant, d'autre part, par une diminution de l'apport glucosé du sang.

La soustraction du glucose circulant résulte de plusieurs facteurs :

— augmentation de la glycogéno-formation hépatique et musculaire, ainsi que le démontre l'étude in vitro sur le diaphragme du rat qui montre qu'une adjonction d'insuline à la préparation augmente fortement la glycogénèse ;

— augmentation de l'utilisation tissulaire du glucose par les cellules ;

— si un sujet normal consomme 250 mg de glucose par kg et par heure, chez un sujet privé d'insuline, ce taux tombe à 100 mg. par kg et par heure.

L'effet de l'insuline sur l'oxydation du glucose a été étudié par des méthodes isotopiques de glucose marqué au C14, suivi d'une comparaison de la radio-activité du CO_2 expiré.

Comment agit l'insuline ? Elle semble agir à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule.

A l'extérieur : En aidant le glucose à franchir la membrane cellulaire, ce qui a été démontré par l'expérience suivante :

un broyat cellulaire, donc sans membrane n'a pas une consommation de glucose augmentée par l'insuline.

Par contre, il a été démontré que l'espace de diffusion du galactose chez l'animal éviscéré, donc sans galactokinase hépatique augmente sous l'action de l'insuline. C'est surtout sur les tissus musculaires et adipeux que l'insuline semble avoir le maximum d'action, bien plus que sur les cellules hépatiques dans lesquelles même sans insuline, le glucose diffuse librement.

L'insuline libérerait un transporteur intramembraneux de glucose inactivé par une β lipoprotéïne qui se combinerait à lui en présente d'A.T.P.

A l'intérieur : plusieurs hypothèses s'affrontent. Pour les uns, l'insuline agirait sur la phosphorylation du glucose intracellulaire, pour d'autres, elle stimulerait préférentiellement certaines voies du métabolisme intracellulaire du glucose, en particulier son cata-

bolisme par la voie des pentoses plutôt que par la voie directe d'Embden Mayerhof.

Or, cette transformation en pentose est indispensable pour la lipidogénèse.

L'insuline diminue l'apport de glucose au sang, en diminuant le néoglycogénèse protidique et lipidique. Beaucoup d'auteurs nient son action sur la glycogénèse.

2 — Fondamentale est l'action de l'insuline sur le métabolisme lipidique.

D'une part, la synthèse des acides gras à partir du glucose est facilitée ainsi qu'il a été démontré chez le rat rendu diabétique dont la lipidogénèse est 20 fois plus faible que normalement.

Cette synthèse se fait sommairement selon le schéma suivant : l'acétyl coenzyme A qui provient de l'union de l'acide pyruvique avec le coenzyme A en est, à la base : l'acide pyruvique provient de la dégradation du glucose.

Le premier terme de combinaisons successives est un acide gras en C_4 porteur d'une double liaison — la synthèse continue par la réduction de cette double liaison. C'est le triphosphoryridonucléotide $TPNH_2$ qui est le donneur d'hydrogène. $TPNH_2$ est produit par la dégradation des glucides, au cours du passage de C6 à C_3 par la voie des pentoses.

La lipidogénèse exige donc deux conditions :

— un apport suffisant du groupement C_2 par la voie d'Embden Mayerhof ;

— mais aussi un apport en $TPNH_2$.

3 — L'action essentielle de l'insuline sur le métabolisme protidique est d'inhiber fortement la néoglycogénèse hépatique. En son absence, on constate un amaigrissement et une fonte musculaire, un bilan azoté négatif, en rapport avec :

— la diminution de biosynthèse protéïque ;

— l'augmentation de la néoglycogénèse hépatique.

4 — L'action de l'insuline sur le métabolisme favorise l'entrée du potassium dans la cellule.

L'insuline est secrétée d'une façon continue, comme en témoignent les dosages de l'insuline circulante. Cette insuline de base est de 100 micro-unités au cm^3.

L'innervation pancréatique n'intervient pas dans cette sé-

crétion. En effet, un pancréas greffé au cou maintient chez l'animal une glycémie normale.

Le taux de sécrétion est lié directement au taux de glucose dans l'artère pancréatique : l'ingestion de 50 g de glucose multiplie par 3 l'insuline circulant chez l'homme normal, dans les deux heures.

Des dosages comparés de la glycémie dans l'artère pancréatique et du débit d'insuline dans les veines du chien ont montré qu'il existait une relation linéaire directe entre les deux quantités.

c) *Libération de l'insuline :*

C'est le mouvement de la glycémie qui précède toujours la réponse insulinique.

A propos de celle-ci, il est à remarquer que le pancréas contient 200 unités d'insuline, ce qui est potentiellement dangereux et il est évident que cette quantité doit être emmagasinée sous une forme empêchant une décharge soudaine.

Dans les cellules β l'insuline doit être dans un état de solubilité diminuée car normalement elle doit être soluble dans l'eau au PH qui, pense-t-on existe dans les cellules, qui est alcalin, en relation avec le point isoélectrique de l'hormone.

Il semble de grand intérêt de connaître 2 des mécanismes connus pour diminuer la solubilité de l'insuline pure dans les cellules β. D'abord on a établi que ces cellules contiennent une concentration inhabituellement élevée de zinc. Ensuite, on sait qu'elles contiennent plusieurs protéïnes à mollécules relativement petites. Il semble que l'association de l'emmagasinement du complexe : insuline-zinc-protéïne, doivent sans doute être fait par des granules aux propriétés colorantes spécifiques dans les cellules β.

Comment cette insuline peut être secrétée et déversée dans le sang ? Plusieurs hypothèses ont été émises à ce sujet, mais de toute façon, on pense que le glucose et d'autres sucres dans le sang influent. Comment ?

Une hypothèse avancée par Maske veut que la libération de l'insuline soit due à un clivage du zinc. Il est connu que les substances dont les valences s'accrochent au zinc sont capables de libérer l'insuline du complexe insuline-zinc.

Parmi ces substances, il y a de nombreux produite intermédiaires du métabolisme cellulaire, comme les citrates, oxaloacé-

tates, et le glutathion. L'accumulation d'un de ces produits induirait la sensibilisation de la libération de l'insuline.

D'un autre côté, cette libération peut être très bien due à la séparation de l'insuline de ses protéïnes porteuses, comme il a été suggéré pour l'insuline-zinc-protamine. Des enzymes capables d'effectuer cette séparation ont été décrits dans les tissus et dans le sang.

Evidemment, dans le diabète infantile, faute d'insuline, tout ceci ne se fait pas, et le pancréas défaillant doit être remplacé par un apport artificiel de cette hormone.

D) *Système hyperglycémiant :*

a) système d'entretien :

1 — Hormone somatotrope (S.T.H.) : la somathormone a un effet hyperglycémiant. En effet, nous savons que :

— l'acromégalie s'accompagne de diabète ;

— l'injection répétée d'hormones somatotrope à un chien adulte nourri avec un régime riche en hydrates de carbone entraîne un diabète ;

— l'hypopituitarisme entraîne une tendance hypoglycémique (mais ici intervient également la suppression de l'A.C.T.H. stimulant les gluco-corticoïdes).

Luft a étudié les corrolations entre la S.T.H. et le diabète chez l'homme.

Luft part de l'expérience de Houssay sur le chien pancréatectomisé, dont le diabète consécutif est amélioré par l'hypophysectomie, aggravée par l'administration de S.T.H. ; à la suite des ces expériencees, Luft a cherché une relation entre les diabète humain et l'hormone de croissance.

Il étudia d'abord l'effet de la S.T.H. chez des sujets diabétiques lesquels avaient subi une hypophysectomie chirurgicale pour prévenir la progression de l'angiopathie diabétique. Ces individus se trouvaient donc dans la condition du chien de Houssay. L'administration de 10 mg de S.T.H. — l'expérience fut plus tard répétée avec des doses de 1 mg par jour — détermina une accentuation du diabète : montée de la glycémie le premier jour. puis glycosurie, acidose, syndrome de précoma. Il fallut monter les doses d'insuline de 12 à 60 unités, pour éliminer le syndrome précomateux ; 60 unités, avant l'expérience, auraient

causé une hypoglycémie fatale. Cette expérience montrait l'analogie de ces sujets avec le chien de Houssay.

Luft étudia ensuite l'effet de la S.T.H. sur le métabolisme des hydrates de carbone chez les sujets *non diabétiques*. Il étudia donc l'effet de la S.T.H. sur les sujets sains, et observa une altération de la tolérance glucidique qui était diminuée. La valeur K expression de la rapidité de disparition du glucose des espaces extracellulaires était altérée. Chez trois sujets en particulier, ce coefficient K était particulièrement abaissé. Plus tard, il découvrit, sous l'influence de 30 mg de S.T.H. quotidien pendant trois jours, une augmentation significative de la concentration des pyruvates, lactates et citates, en particulier chez les 3 sujets au K particulièrement bas. Toutefois, Luft remarqua que plus il avait affaire à un vieux diabétique, plus l'influence de la S.T.H. sur le diabète diminuait. Mais comme il pense que toutefois cette hormone a un effet diminuant relativement l'utilisation du glucose, il en déduit que cette hormone pourrait avoir un effet inducteur du diabète. Dans un article du même Luft associé à R. Levine, de New York (Diabètes 1964) la S.T.H. semble exercer des actions multiples et être composée :

1 — *d'une partie somatique* qui :

— facilite la synthèse protéïque ;
— facilite la prolifération des cartilages épithysaires ;
— augmente la sécrétion d'insuline des cellules β.

L'effet total est :

— un accroissement de la taille ;
— par l'accroissement de la synthèse protéïque.

2 — *D'une partie diabétogène*

qu'ils appellent adipokinétique = A.T. qui libérerait les acides gras des tissus adipeux, orientant ainsi le métabolisme cellulaire pour l'utilisation des graisses ce qui amène une raréfaction des hydrocarbones. Ce changement inhiberait l'utilisation du glucose et mènerait à la résistance insulinique. Toutefois, l'expérience des auteurs pour étayer cette hypothèse ne semble pas entièrement satisfaisante.

2 — Cortisol : il a une action hyperglycémiante complexe. D'une part, il potentialiserait l'action du facteur diabétogène antihypophysaire ; d'autres part :

— il augmente la néoglycogénèse protidique ;
— il semble activer la glycogénolyse.

En clinique :

— les hyperfonctionnements cortico-surrénaux (Coshing) s'accompagnent de diabète ;

— les insuffisances surrénaliennes (Addison) ont une tendance à l'hypoglycémie.

3 — Les hormones thyroïdiennes sont hyperglycémiantes par un mécanisme discuté :

— elles semblent augmenter l'absorption intestinale du glucosé ;

— elles favoriseraient également la glycogénolyse.

b) *Système d'action rapide.*

1 — L'adrénaline ne joue pas de rôle dans les conditions normales, mais au cours de tout stress, elle est libérée et est alors responsable de l'hyperglycémie observée dans ces conditions. L'adrénaline est hyperglycémiante par glycogénolyse. Elle semble permettre la régénération de la phosphorylase active.

2 — Le glucagon, secrété par les cellules α des îlots de Langerhans est hyperglycémiant par glycogénolyse, mais son rôle physiologique n'est pas démontré.

— Notes sur la régulation de la glycémie.

M. Lestradet donne l'explication suivante de la régulation de la glycémie :

a) *Régulation glycémique normale :*

Deux centres hypothalamiques existeraient. L'un, A, agirait en fonction des besoins glucidiques des cellules cérébrales, l'autre, B, en fonction de ceux des autres cellules insulinodépendantes du reste de l'organisme.

Lorsque l'apport en glucose du sang s'avère insuffisant, un mécanisme s'enclanche. A et B secrètent alors des corps protidiques, les « releasing factors » vers l'hypothèse. Celle-ci, alors influencée par eux, secrètera 2 hormones :

— l'A.C.T.H. ;

— la lipotropine : hormone de mobilisation des graisses.

Sous leur influence, acides gras, et acides aminés, glycérol, convergent vers le foie qui assure la glucogénèse en les transformant en glucose et en corps cétonique.

Le glucose ainsi formé s'écoule par la veine sushépatique dans la circulation générale, et fait monter la glycémie. Lorsque celle-ci atteint 1 gramme, le centre A étant satisfait n'envoie plus de « relea-

sing factor » vers l'hypophyse. Sans insuline, il n'en est pas de même du centre B qui ne sera satisfait que pour un taux de glycémie suffisant pour forcer par pression osmotique la résistance de la membrane cellulaire. Ce taux étant estimé à 3 g./I. A ce moment, les besoins des cellules périphériques étant satisfaits, les « releasing factors » issus de B cesseront d'être émis.

Ce taux élevé de glycémie nécessaire définit le diabète. Si les besoins de l'organisme baissent, la glycémie baisse. Inversement elle s'élève. Mais il peut arriver que les capacités de néoglycogénèse hépatiques soient dépassées. A ce moment les lipides trouvant cette voie saturée, se dirigent vers la cétogénèse, il y a donc production de corps cétoniques. Ceux-ci, s'ils ne sont pas utilisables par les cellules cérébrales permettent aux cellules périphériques un équilibre énergétique précaire mais permettant d'assurer les fonctions cellulaires. L'hyperglycémie et l'hypoglycémie ont deux conséquences facheuses : la première, l'hyperosmolarité sanguine, la seconde, l'acidose. Si pendant un certain temps, ces conséquences sont compatibles avec un équilibre énergétique de l'organisme, celui-ci travaille dans des conditions difficiles, anormales, et s'use plus rapidement.

Si nous introduisons par contre de l'insuline dans l'organisme, — ce qui est fait dans l'organisme par les cellules β esilots de Langherans — il en ira tout autrement. L'insuline, en effet, facilite le passage du glucose à travers la membrane cellulaire, et la pression de glucose ; donc, la glycémie nécessaire pour la franchir en tombe d'autant. Dans l'organisme normal, c'est l'hyperglycémie qui fait secréter aux cellules β l'insuline — par voie de conséquence ,le glucose extra cellulaire pénètre plus facilement dans les cellules y compris celles du centre B → celui-ci est saturé de glucose, il stoppe l'émission de « releasing factors → l'hypophyse n'étant plus sollicitée, la sécrétion d'A.C.T.H. et d'hormones mobilisant les graisses est stoppée → la néoglycogénèse s'arrête → le glucose quittant mieux les espaces extra cellulaires et le foie en produisant moins, la glycémie baisse, jusqu'à ce qu'elle atteigne 1 gr./1. Au-dessus, le mécanisme que nous avons vu se redéclanche.

b) Régulation glycémique anormale.

Comment l'organisme réagit-il à ces circonstances accidentelles ? Toujours selon Lestradet, les choses se passent différemment selon que l'on ait affaire à des facteur accidentels ou chroniques.

Dans le premier cas, l'hyperglycémie, tout un ensemble de systèmes régulateurs est mis en action. C'est ce qui arrive dans l'hyperglycémie provoquée per os :

— transit gastrique ;
— absorption duodéno jéjunales ;
— captation du glucose par le foie, les muscles, les tissus graisseux ;
— arrêt de la sécrétion de « releasing factors » de l'excitation hypophysaire et de la néoglycogénèse ;
— si la glycémie reste élevée, nouvelle sécrétion d'insuline.

A l'opposé, dans une chute brusque de la glycémie telle qu'on la réalise par l'épreuve d'hypoglycémie insulinique, un système particulièrement efficient agit.

A ce moment, en plus d'exciter l'hypophyse, les « releasing factors » excitent le système réticulé bultaire. Celui-ci agit, non plus par voie sanguine, comme l'hypophyse, mais pas voie nerveuse et en quelques secondes, il envoie un signal, à la fois :

— aux cellules du pancréas ;
— à la médullosurrénale qui libère l'adrénaline.

La médullo surrénale, elle, secrète l'adrénaline qui excite la phosphorylase dans toutes les cellules musculaires, d'où l'augmentation du taux de glucose-6-phosphate, et de glucose libre. L'augmentation du glucose intracellulaire arrête l'entrée du glucose sanguin, et accroît la glycémie.

En cas de troubles chroniques, d'autres mécanismes agissent.

— *En cas d'hyperglycémie chronique :* il y a l'expression d'un obstacle au passage du glucose à l'intérieur de la cellule,
— soit obstacle intracellulaire par carence potassique ;
— soit obstacle à distance, nous y reviendrons ;
— soit, et c'est ce qui arrive surtout dans le diabète juvénile, obstacle situé dans la membrane cellulaire — « l'hyperglycémie, ou plutôt l'hypertention extracellulaire permanente du glucose rétablit la situation énergétique de la cellule, mais au prix d'une lutte continue », (celle-ci épuise le foie).

III — PERTURBATIONS APPORTEES PAR LE DIABETE

A) *Effets sur le métabolisme glucidiques - conséquences.*

Chez la personne normale, une augmentation du glucose sanguin après un repas, détermine une rapide prise de glucose

par le foie. L'insuline favorise ce fait. Dans le foie, le glucose est phosphorylé, et une partie est stockée sous forme de glycogène. Le reste est converti en acétyl coenzyme A, soit par glycolyse, directement par la voie d'Embden-Mayerhof ou à travers la voie plus divergente vers laquelle courrent le shunt des phosphogluconates et la voie d'Embden-Mayerhof. Pendant des transformations, les réserves de DPNH et de TPNH sont restaurées. Une partie des hydrocarbones est convertie en acides gras, avec le DPNH et le TPNH restant disponibles pour cette transformation.

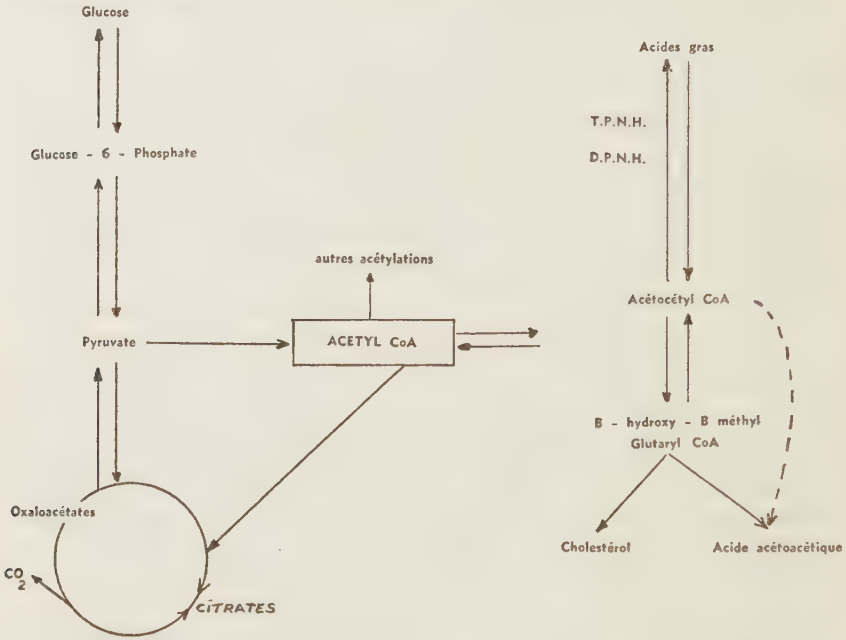
Un processus identique survient dans les tissus adipeux avec une différence majeure. Quand la glycémie retombe au niveau de jeune, le foie rétrocède du glucose dans le courant sanguin en l'extrayant du glycogène ou par néoglucogénèse. A ce moment le tissus adipeux, au lieu de synthétiser des acides gras et de les convertir en tryglycérides, hydrolyse ces tryglycérides et il déverse des acides gras dans le sang. Ainsi, alors que le niveau de la glycémie retourne à la normale, le taux des acides gras libres dans le sang augmente.

Quand le glucose est en quantité dans le foie, tout favorise au contraire la formation des acides gras plutôt que leur oxydation ou la production d'acétoacétates. Une partie de l'acétyl coenzyme A est convertie en acétoacétyl coenzyme a, mais celui-ci est d'abord utilisé pour la synthèse des acides gras et du cholesterol. Tant que le métabolisme glucidique est orienté pour produire D.P.N.H., T.P.N.H. et les phosphates à haute énergie, cette synthèse est favorisée.

En absence d'insuline ou en cas de cessation d'apport alimentaire ,les stocks de glycogène sont vidés pour produire du glucose. Celui-ci quitte le foie pour être utilisé de façon préférentielle par le cerveau et les tissus nerveux. L'orientation du métabolismc glucidique est alors renversée. Les corps à 3 carbonnes venus des aminoacides, de l'acide lactique convergent pour créer du glucose-6-phosphate, afin de maintenir le taux de la glycémie dans le sang. Cette voie à rebours d'Embden-Mayerhoff, au lieu de fournir du D.P.N.H. et T.P.N.H. a au contraire besoin de ces donneurs d'hydrogène pour ces réactions, et c'est l'oxydation des acides gras qui les fournit. A ce moment, le tissu adipeux est stimulé sans frein pour extraire des acides gras des triglycérides et pour les déverser dans le sang en grandes quantités.

Dans ces conditions la qualité d'acétyl coenzyme A aug-

mente et la seule chose qu'il puisse faire est d'élever la quantité d'acétoacétyl coenzyme A, car le foie peut en utiliser seulement une petite quantité pour l'oxydation à travers le cycle de l'acide tricarboxylique. Il n'a pas besoin d'une oxydation intensive. La quantité d'oxaloacétate présente, pour commencer le cycle de KREBS, est limitée à cause de l'absence de pyruvates ; (celui-ci dérive du glucose ; lorsque celui-ci diminue le pyruvate diminue) et ici la voie d'EMBDEN-MAYERHOF s'élève vers le glucose-6-phosphate, et de là au glucose, au lieu de descendre vers le pyruvate.



Les voies du métabolisme de l'acétyl coenzyme A (de T.B. Van Itallie et S.S. Bergen. JAMA 31 : 909, 1961)

Une partie de l'acétoacétyl coenzyme A peut être utilisée pour faire du cholesterol, mais la plus grande partie de celui-ci sera transformée et déversée dans le sang sous forme d'acide acéto-acétique, d'acide β hydroxybutirique et d'acétone. Celui-ci est partiellement éliminé par l'excrétion rénale, et par la respiration. Les acides acétoacétiques et β hydroxybutyriques sont partiellement utilisés par les tissus périphériques.

Il faut en effet bien remarquer que les corps cétoniques en dépit de leur potentiel dangereux sont des sources vitales d'énergie. Ils représentent pour les cellules un « combustible rapide » ainsi que le glucose. Dans l'acidose, l'oxydation des cétones par

les tissus périphériques produit 60 % de la thermogénèse. Une bonne partie du restant de la production de chaleur vient de l'oxydation des acides gras libres qui sont transportés aussi bien aux tissus périphériques qu'au foie.

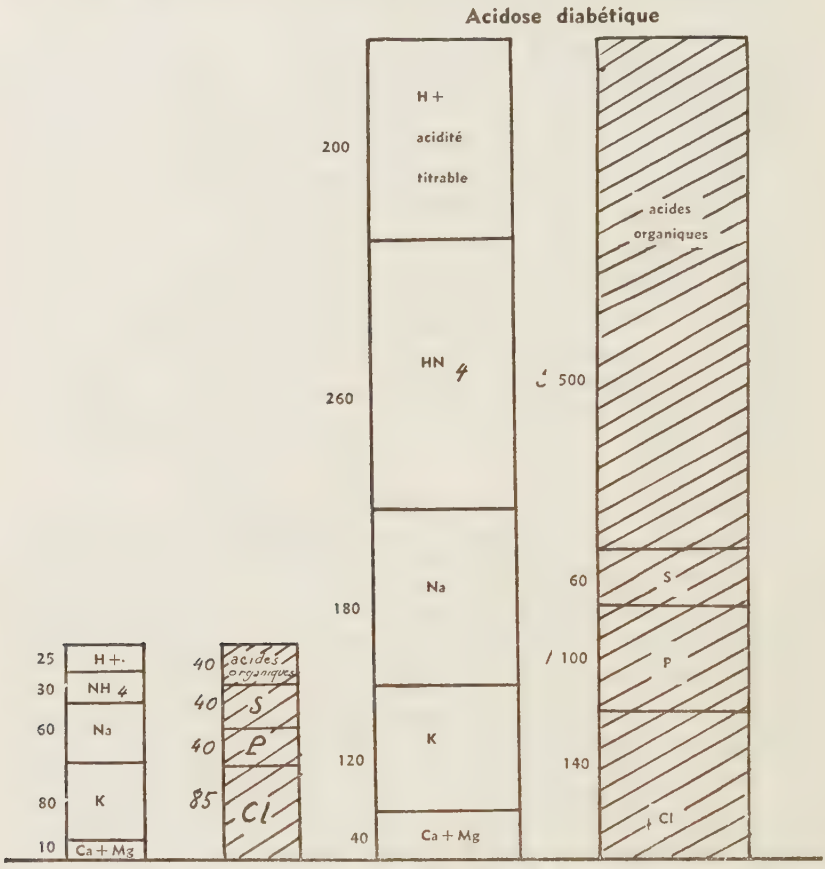
Ce n'est seulement que dans quelques espèces — parmi lesquelles, malheureusement, l'espèce humaine — que l'acétose peut être assez grave pour causer la mort par acidose et déshydratation. Le chien pancréatectomisé, nourri sans insuline ne développe pas une acidose léthale. Il meurt, finalement, de cachexie. Le chien, apparemment à une diète grasse, élevée, peut utiliser les corps cétoniques à taux plus élevé que ne le peuvent les humains, de sorte que l'oxydation cellulaire peut se maintenir avec la production d'une acétonémie relativement basse. Chez l'homme, l'utilisation des corps cétonique est augmentée au fur et à mesure que l'acétonémie s'élève. Mais, quand cette utilisation a atteint son degré maximum, l'acétonémie est si élevée qu'une acidose grave est présente.

L'acétose survient cliniquement et expérimentalement dans de nombreuses circonstances. Elle survient dans le jeune, commençant le deuxième ou troisième jour, de manière plus précoce chez l'enfant. La privation alimentaire due à des vomissements répétés et sévères est un phénomène-clinique commun. Mais là, la cétose est souvent masquée par l'alcalose résultant de la perte de chlore et de potassium. La cétose est produite par une diète excessive de corps gras, particulièrement chez l'enfant. Certains proposaient, il y a quelques années, dans le traitement de l'épilepsie idiopathique de traiter l'acidose consécutive avec la déshydratation qui s'ensuit par une diète de corps gras. Evidemment, à l'heure actuelle, l'utilisation d'anticonvulsivants spécifiques est plus efficiante, et de plus, elle ne produit pas des troubles de l'acidose chronique.

La cétose survient dans le diabète grave de l'enfant aux réserves glycogéniques et lipidiques vite épuisées quand les besoins d'insuline ont largement dépassé l'apport. Elle mène à l'acidose sévère avec tous ses effets métabolliques.

D'après Hoffman, la perte de glucose dans les urines est tellement élevée que l'on ne pense pas à la perte de nombreux autres constituants du corps. Mais le déficit implique non seulement des hydrates de carbone, mais aussi des protéïnes, des lipides, de l'eau, du sodium, du potassium, du magnesium, du calcium,

du chlore, du phosphore et des vitamines hydrosolubles. Le déficit n'est pas celui que l'on trouve dans la perte de poids d'une maladie grave. Dans un tel cas, en effet, la réduction est « concentrique » : ce qui est laissé dans le corps peut être normal en concentration.



Excrétion de l'eau et des électrolytes dans une acidose diabétique grave et chez une personne normale. Les valeurs sont en mcq. par 24 heures. The biochemistry of clinical medecine. Hoffman. 1964.

Mais, dans l'acidose diabétique, la gravité de la perte vient de l'excrétion par le rein de sucres et de corps cétoniques ; l'excrétion de 100 à 200 grammes de glucose par jour épuise rapidement les réserves glycogènes du foie et réduisent de 50 % celles des muscles. Ce déficit hydrocarboné d'à peu près 250 grammes est seulement partiellement comblé par le sucre dans les liquides extracellulaires dont la quantité varie de 50 à 100 grammes. Mais le glucose excrété représente une quantité bien plus grande de substances corporelles que ces 150 à 200 grammes d'hydrate de carbone.

La plus grande partie de ce glucose provient des aminoacides, des protéïnes cellulaires hydrolysées par la néoglucogénèse.

L'azote de ces protéïnes détruites est excrétée en qantités anormales dans l'urine, pendant les périodes d'acidose.

Le déficit protéïque est aisément décelable, après la réparation de l'acidose et de la déshydratation par l'abaissement de la concentration de sérum-albumine. Il n'est pas exagéré de penser que le déficit total de l'azote protéïque encourru du début de l'acidose diabétique jusqu'à la recouvrance du coma peut atteindre 100 grammes et plus.

On peut mesurer la perte de lipides des dépôts graisseux pendant l'acidose, car pour la plupart, ils disparaissent dans l'oxydation des acides gras qui est dans ces circonstances la source majeure de production énergétique. Mais beaucoup sont gâchés sans utilité en étant excrétés sous forme de corps cétoniques.

La déperdition sans frein d'eau et d'électrolytes dans l'acidose est un des facteurs majeurs dans la production des symptômes du coma diabétique. L'excrétion continuelle de glucose même sans cétose est suivie d'une perte d'eau et d'électrolytes. Avec le développement de la cétose cette excrétion anormale s'accélère et les pertes consécutives sont augmentées par les vomissements fréquents et le manque d'ingestion alimentaire et liquide. Normalement le Ph de l'urine est aux environs de 6, dans l'acidose diabétique sévère, il peut s'abaisser à 4,6. Mais la quantité d'acide libre est plus grande que celle que le Ph indique, car une grande partie d'entre eux est tamponnée sous forme de phosphates dont l'excrétion est toujours augmentée dans l'acidose si la fonction rénale est bonne. La quantité exacte de l'acide libre peut être titrée avec des alcalins à Ph = 7,4. Tandis que normalement l'acidité titrable dans un échantillon urinaire de 24 heures est d'environ 250 cm^3 à 0,1N alcalin, soit 25 meq, dans l'acidose diabétique elle peut être 8 fois plus élevée.

Un second mécanisme causant l'excrétion de grandes quantités d'acides cétoniques est la production augmentée d'ammoniac par les tubules rénaux à partir de la glutamine et des acides aminés. Sauf dans les maladies chroniques du rein, la quantité d'ammoniac traduite en milliéquivalents est parfois plus grande que l'acidité titrable dans l'acidose diabétique les ions ammonium présents peuvent être de 8 à 10 fois supérieurs à la normale. Normalement, l'azote ammoniacal représente 5 % de l'azote total. Dans l'acidose diabétique, il peut atteindre 40 %.

En dépit de l'augmentation énorme en acidité titrable et en ions ammonium, l'excrétion de grandes quantités d'acides

cétoniques est en fin de compte rendue possible par une perte simultanée de bases fixes. Dans le passé, on croyait que cette neutralisation relevait uniquement du sodium. On reconnait que le potassium y participe considérablement. Le calcium et le magnesium sont de même excrétés en plus grandes quantités que normalement, pendant l'acidose. Nous accompagnons cet exposé d'un schéma représentatif de l'altération de l'excrétion des électrolytes utiles pour compléter l'élimination des corps cétoniques. On reconnait également que le chlore participe également à cette dépradation ; ces pertes sont de plus aggravées par les vomissements.

Les auteurs ont doublé la largeur des colonnes dans le graphique représentant l'acidose diabétique pour montrer l'excrétion accrue de l'eau. En effet, le déficit total de l'eau dans une acidose diabétique grave chez un adulte de 70 kg. va de 4 à 7 litres, dont les 2/3 proviennent des liquides extra cellulaires. Les pertes potassiques peuvent monter à 15 ou 20 % du potassium total du corps, soit de 24 à 32 grammes. Evidemment, la plus grande partie de ce potassium provient des cellules, car la quantité totale de potassium extra cellulaire est seulement de 2,8 grammes.

B) *Effet sur le métabolisme lipidique :*

L'effet de l'exercice sur les lipides du sérum (cholesterol, phospholipide et les triglycérides) et les acides gras libres a été étudié sur les adolescents diabétiques et indemnes.

Dans un test d'exercice physique de courte durée il y eut une chute appréciable des acides gras libres artériels durant le travail, et une remontée après l'exercice qui ne dépassa pas le niveau initial de repos. Ces changements du taux des acides gras libres durant le travail étaient les mêmes chez les sujets diabétiques et non diabétiques. Ce qui traduit une utilisation analogue des acides gras libres dans les deux groupes, mais la remontée d'après l'exercice était parfois plus grande chez les diabétiques. Le changement des lipides sériques et de la glycémie pendant le test était léger ou absent.

Pendant des périodes d'activité physique augmentée allant de une semaine à cinq mois, le taux des lipides sériques avait

tendance à chuter après la fin de la période active, cependant, une remontée des lipides évidente mais transitoire fut observée. Ces changements furent identiques chez les sujets non diabétiques.

Pendant une étude d'exercices ardus durant 3 à 4 heures, et accomplis pendant trois jours consécutifs une chute modérée des lipides sériques fut observée chez les diabétiques et les sujets témoins. Le taux des acides gras libres s'éleva chez tous les non diabétiques, tandis que chez les diabétiques, ce taux fut variable les premier et deuxième jours, et s'éleva seulement le dernier jour de l'épreuve. L'excrétion des catécholamines s'éleva de même dans les deux groupes pendant les épreuves.

Cette épreuve montre que s'il existe une relation causale entre l'hyperlipémie et les troubles vasculaires, nous pouvons croire qu'une activité physique régulière peut avoir une valeur prophylactique contre l'antigiopathie chez les enfants diabétiques aussi bien que chez les sujets sains. Mais nous voyons également que dans les épreuves de plus longue durée, la reconstitution des triglycérides sanguins est plus lente chez les diabétiques que chez les sujets normaux.

IV — THEORIE INFECTIEUSE DE L'ETIOGENIE DU DIABETE

Pendant longtemps on a cru que presque toutes les infections pouvaient créer un diabète. Il semble qu'en dehors des oreillons, les infections ne servent qu'à démasquer le diabète en augmentant les besoins glucidiques de l'organisme, et qu'à cela se borne leur rôle.

V — DIABETE ET HEREDITE

De nombreux auteurs ont recherché par les moyens d'investigation optiques modernes une altération chromosomique expliquant cette affection. Quoi que fort probables, seules des déductions tirées de statistiques permettent d'étayer cette théorie.

Tous les travaux s'accordent à lui trouver une transmission héréditaire autosomique intermédiaire à l'expréssivité variable.

CHAPITRE VII

EPREUVES DE DÉTECTION

A — ENQUETE HEREDITAIRE.

B — ETUDE DES METABOLISMES.

a) glucidiques

test de tolérance hydrocarboné,

— principe

— per os

— par voie intra-veineuse

— test glucose intra-veineux-cortisone

b) lipide

c) glucoprotéïnes.

C — ETUDES SUR L'INSULINE.

D — ETUDES BIOCHIMIQUES DIVERSES.

a) synalbumine

b) thiamine

c) hormone de croissance

d) études vasculaires :

E — ETUDES VASCULAIRES.

1 — onde pulsatile des doigts

2 — circulation des conjonctives

3 — biopsie gingivales

4 — biopsie de la marge cubitale de la main

5 — biopsie du lobe de l'oreille

6 — biopsie rénale.

Une thérapeutique rationnelle se veut de traiter les causes avant de soigner les symptômes. Rationellement on doit éviter de traiter les symptômes lorsqu'il y a un moyen d'attaquer les causes. Malheureusement, d'après ce que nous venons de voir, cela n'est pas possible dans le diabète. Mais pouvons-nous le prévenir ?

Malheureusement les connaissances actuelles sur la pathogénie du diabète sont incomplètes. Nous ignorons de même les démarches à entreprendre pour prévenir l'apparition d'un diabète évident ou symptomatique chez les personnes ayant une prédisposition héréditaire pour cette maladie.

Mais, il semble par contre important de le déceler au plus tôt, de faire attention aux signes qui l'annoncent. Comment ? Il semble pour cela nécessaire d'étudier les différents stades du diabète.

Pour Camerini-Davalos, l'hyperglycémie, ou même une légère anomalie de la tolérance au glucose est un événement tardif dans l'évolution diabétique. Actuellement nous ne savons rien d'un éventuel changement génétique, mais il est probable qu'un individu diabétique a des gènes plus ou moins altérés. Dans cette perspective, le diabète est une maladie molléculaire, c'est-à-dire dans laquelle les éléments cellulaires importants manquent ou sont altérés. La manifestation de ces substances ou de leur production trouve son expression de différentes manières aboutissant aux critères classiques du diabète sucré, déclaré.

Même si nous ne connaissons pas le matériel héréditaire, que les diabétiques reçoivent ,nous pouvons essayer néanmoins de contrôler l'effet qu'a ce matériel sur eux, durant la période pendant laquelle une anomalie latente existe. Cette période s'étendant de la conception à la première tolérance anormale au glucose est appelée période prédiabétique. Ce terme définit la condition de la personne qui développera éventuellement un diabète, mais chez qui aucune anomalie du métabolisme hydrocarboné n'est décelable par un test de tolérance glucidique par voie orale ou intraveineuse et même après administration de cortico-stéroïdes. Cette résistance au diabète, qui n'est pas toujours couronnée de succès caractérise la période prédiabétique.

Evidemment cette période de prédiabète précède le stade du diabète découvert par le laboratoire, lequel ne se révèle par aucun symptôme, mais dont la tolérance au glucose est diminuée avec ou sans cortico-stéroïdes, à l'occasion d'une grossesse, d'une

affection, d'un stress quelconque, etc. Le stade de ce diabète qu'on peut qualifier de chimique marque la fin de la bataille pour résister à l'avance du diabète, et est la période la plus précoce pour démontrer la tolérance anormale au glucose. Le stade final est le stade clinique, évident du diabète aigu ou symptomatique pendant lequel les symptômes caractéristiques sont présents et où les glycémies faites à toutes occasions sont anormales.

Ces trois stades du prédiabète, au diabète symptomatique ouvert, ne progressent pas toujours, et quelquefois il peut y avoir régression, ce qui, pour Camerini Davalos peut survenir sans surveillance pondérale ou traitement. Il existe des cas de régression, particulièrement du diabète clinique au diabète chimique. Mais nous ne savons pas ce qui les provoque.

A) *Données tirées de l'enquête héréditaire :*

Certains cas semblent plus particulièrement incliner à penser que l'état prédiabétique existe en présence d'une tolérance normale au glucose.

C'est le cas des individus :

1 — ayant des jumeaux diabétiques ;

2 — ayant des proches parents diabétiques.

Selon Steingers,

la probabilité de lien génétique au diabète est aproximativement de 100 % chez les enfants ayant leurs deux parents diabétiques, 50 à 80 % chez ceux dont un des parents ou un membre de la fratrie est diabétique, ou bien un des parents diabétiques est un grand-parent diabétique du côté opposé à celui-ci. Ce taux s'abaisse à 30 ou 40 % quand les proches diabétiques sont les deux grands-parents ou bien un des parents et un des cousins germains de l'autre conjoint.

3 — Ceux dont les mères ont un passé obstétrical anormal par tendance à avoir des nouveaux-nés de grande taille (de poids supérieur à 4,500 kg.). Il est vrai que toutes les futures mères diabétiques ne portent pas toujours de gros enfants, même si elles sont multipares. Selon Jackson, 62 % des mères, dans leurs années prédiabétiques accouchent d'un enfant de plus de 9 livres à la naissance. Peel et Oakley, sur 142 enfants nés de mères diabétiques, observent 9 anomalies léthales, soit 6,3 % au lieu de 0,94 % dans la population anglaise. Guillis *et* Yi Yung Kia

trouvent 13 malformations mortelles chez 711 enfants, portant surtout sur le cœur et les gros vaisseaux. On peut donc penser à la présence d'un diabète chez une mère :

a) — accouchant d'enfants décédant à la naissance, ou peu après ;

b) — ayant un accouchement survenant après plusieurs fausses couches ;

c) — accouchant d'enfants naissant après une toxémie gravidique.

On associe au diabète des troubles obstétricaux controversés tels que l'infertilité, l'hydramnios, la prématurité, les malformations congénitales, les lactations excessives.

4 — Les individus ayant des antécédants d'obésité familiale. KARAM et ses collaborateurs ont trouvé une augmentation de la réponse insulinique au glucose chez les sujets obèses, d'après des mesures immunochimiques ; des résultats identiques, c'est-à-dire la découverte d'un excès de complexe insulinique, ont été retrouvés dans la descendance de parents diabétiques par CAMERINI-DAVALOS utilisant la technique d'ANTONIADES.

B — *Etude des métabolismes.*

a) GLUCIDIQUES

— PRINCIPE :

En acceptant que la première tolérance anormale au glucose marque la fin sans succès de la bataille pour résister à l'avance du diabète il existe des personnes plus réceptibles au diabète ou des sujets à la potentialité diabétogène plus élevée ; des études ont été menées chez ces personnes pendant le laps de temps allant de la naissance jusqu'à la première tolérance glucidique anormale. Ceci, dans l'espoir de trouver une base exploratoire au moyen d'arrêter la progression du processus pathologique.

— TEST DE TOLERANCE HYDROCARBONE :

1 — *Glycémie per os :*

A la Joslin clinic, la glycémie normale moyenne de 50 sujets normaux fut comparés avec celle de 50 prédiabétiques durant le test de tolérance glucidique oral. La différence s'avéra significative, à 60 minutes, mais plus encore à 90, 120 et 180 minutes. Ces résultats ont trait seulement à des moyennes de groupes et

ne prétendent pas distinguer entre les individus, particulièrement, par définition tous les prédiabétiques ont une glycémie normale durant le test de tolérance.

Pour M. Lestradet, après une étude portant sur 100 glycémies d'enfants normaux, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée per os met en jeu tout un ensemble de régulation digestive, hépatique, tissulaire, hormonale, nerveuse et non pas seulement une réponse langerhansienne. Néanmoins, elle constitue pour lui une excellente épreuve de dépistage du prédiabète à condition que les valeurs trouvées ne s'écartent point trop de la normale. Cette notion de normale devant être révisée en fonction de l'âge, des conditions de l'épreuve, et de la technique utilisée.

Deuil, Laurent, et Magdelaine ont suivi l'évolution de trois enfants d'une mère diabétique, par hyperglycémie provoquée, pendant six ans. Ils ont vu ces enfants présenter des hypoglycémies post-stimulatives, puis une diminution de la tolérance au glucose, et enfin, des réponses de type diabétique.

2 — *Test par voie intraveineuse.*

Taton et ses collaborateurs nous montrent les relations possibles entre un déterminisme génétique du diabète et la tolérance au glucose injectée par voie veineuse.

Dans cette étude, les valeurs anormales de ce test de tolérance au glucose ont été retrouvées chez des gens ayant leurs deux parents diabétiques ou un jumeau diabétique = la glycémie s'élevait de plus de deux déviations standard, par rapport aux valeurs obtenues par des contrôles normaux. Les glycémies moyennes de 30, 60, 90, 120 et 180 minutes après injection de 100 grammes de glucose étaient plus élevées de façon significative dans les catégories de personnes ci-dessus décrites que chez les sujets ayant un diabétique dans leur famille assez éloignée et dans un groupe de sujets normaux.

Taton n'a pas trouvé de différence significative entre les moyennes de ces trois groupes avec le test de glucose cortisone, mais ce test fut étudié surtout chez des sujets au test de tolérance au glucose normal, soit par voie orale soit par voie intraveineuse.

Le taux de disparition glucidique (k) déterminé par le test de tolérance par voie intraveineuse était de $1{,}65 \pm 0{,}48$ dans le premier groupe, avec davantage de diabètes familiaux proches, de $1{,}71 \pm 0{,}063$ dans le groupe B avec un degré éloigné de diabètes familiaux, et de $2{,}28 \pm 0{,}59$ dans le groupe C des sujets normaux.

Ainsi, quoique la capacité d'utiliser le glucose semble moindre dans le groupe A que dans le groupe B, les différences ont trait à des moyennes de groupes et non pas à de simples variations individuelles. Aussi, des essais ont été fait pour trouver les moyens de détecter la population en danger, en considérant la possibilité que, durant le prédiabète d'autres déviations de la normale peuvent être révélées par l'usage de techniques spéciales.

3 — *Test de tolérance glucose-cortisone.*

Dans l'article de Wajchenberg, Pupo, Quigao, Leon, Saldanha sur l'évolution de la prédisposition au diabète, le test de glycémie provoquée avec cortisone est étudié. Ces tests ont été pratiqués avec des doses progressives de corticoïdes chez des enfants sains dont les parents appartenaient à des groupes de liens familiaux différents comme leur proportion de diabétiques. Les résultats semblent indiquer que la prédisposition au diabète peut être détectée dans leur jeune descendance en utilisant une dose de cortisone appropriée.

D'après des études portant sur 58 enfants,

— 11 aux deux parents diabétiques ;

— 35 avec un parent diabétique ;

— 12 sans parents diabétiques,

c'est la dose de 280 mg. de cortisone par m^2 qui semble le mieux aider à déceler un diabète potentiel.

b) METABOLISME DES LIPIDES

Durant le rapide test de tolérance glucidique intraveineux, les taux d'acides gras libres étaient supérieurs chez les prédiabétiques en état de jeune, et 10 minutes après la fin de l'injection de glucose. Tandis que le retour des acides gras libres vers les valeurs de départ étaient rapides et tout à fait dans les normes, il était freiné et allongé chez 12 diabétiques par rapport aux valeurs initiales.

c) GLYCOPROTEINES

L'acide sialique du sérum fut trouvée au taux de $63 \pm 1{,}31$ mg par 100 m^3 chez vingt sujets normaux, et $69{,}9 \pm 2{,}54$ chez 22 prédiabétiques.

C) *Etudes sur l'insuline.*

Des études à ce sujet ont porté sur plusieurs points.

Steinke, Soldner, Camerini-Davalos et Renold ont fait une étude sur l'activité insulinique du sérum dans le prédiabète et le diabète précoce (Diabètes : 12, 501, 1963) chez 56 personnes contrôlées après un jeûne nocturne, avec toute l'apparence d'une bonne santé, on trouvait 91 ± (7 divisions moyennes standard d'erreur) micro-unités par cm^3 de sérum dilué au quart. Chez 42 sujets prédiabétiques, dans un sérum dilué de même, le taux s'élevait à 172 micro-unités par cm^3.

Steinke étudia de même le taux d'insuline après un jeûne et trois heures après l'ingestion orale de 100 gr. de glucose dans le but de rechercher un lien avec les résultats du test de tolérance glucidique par voie orale. Chez onze sujets normaux ce taux était de 122 micro-unités par cm^3 et 3 heures plus tard 149.

Des dosages immunologiques de l'insuline dans le plasma des enfants ont été effectués par Erliech et Bambers de Toronto.

Ils étudièrent ce taux chez 12 enfants normaux, et dans 7 cas de diabète non traité, en état de jeûne, et après une charge glycémique. Un enfant diabétique diagnostiqué depuis peu avait une insulinémie de jeûne basse, et peu élevée après le test d'hyperglycémie provoquée.

Pour Ehrlich et Bambers, le résultat confirme ceux d'autres auteurs, Yalow, Bersen, Hales et Randle, en montrant que normalement l'insuline de l'enfant égale celle de l'adulte. L'insulinémie de jeune de l'enfant, sauf à la période néo-natale et la réponse insulinique au test d'hyperglycémie provoquée étaient analogue à celles provoquées chez l'adulte.

La découverte d'insulinémies basse, et la faible réponse à ce test d'hyperglycémie confirmeraient les observations de Hales et Randle qui montraient que dans un groupe de diabétiques adultes, avec les anomalies les plus graves de la tolérance hydrocarbonée, l'insulinémie ne se relève pas autant, après une charge en glucose au même degré, que chez un diabétique modéré et des personnes normales. Ils observèrent que dans ce groupe, contrairement à ce qui est chez les jeunes, l'insulinémie était basse — 6 des 7 cas de Ehrlich et Bambers avaient de graves désordres de la tolérance hydrocarbonée aussi bien qu'une cétose modérée. Le seul cas avec une glycémie de jeûne anormale et une insulinémie de jeûne élevée n'était pas acétonémique. Cet enfant fut le seul cas chez qui une

chute de glycémie fut trouvée avant les 2 h 1/4 de test, ce qui était associé avec une petite augmentation de l'insulinémie.

Que l'insulinémie plasmatique de l'enfant diabétique soit basse ne surprend pas si l'on pense à l'état de leur pancréas. Ehrlich se demande s'il n'y aurait, pour le pancréas, une certaine récupération à l'insuline après équilibre du diabète, car chez de nombreux enfants, s'il y a une augmentation initiale, un abaissement de l'insuline exogène nécessaire s'ensuit quand l'équilibre est achevé.

La découverte d'une insulinémie élevée, même dans un cas semblable, est intéressante car c'est un argument de plus pour établir qu'elle peut exister avant l'éclosion du diabète. Les théories de Randle et de ses collaborateurs semblent indiquer qu'il y a un blocage de l'utilisation intra-cellulaire du glucose, et en échange une insulinémie élevée. La capacité du pancréas de compenser par une production exagérée d'insuline des besoins accrus peut être un facteur déterminant dans le développement du diabète.

D — ETUDES BIOCHIMIQUES DIVERSES

a) *Synalbumine.*

John Valence Owen a pensé à utiliser l'antagoniste de l'insuline associé à l'albumine du plasma appelé synalbumine comme marque génétique pour étudier l'hérédité du diabète sucré.

On a également suggéré que cet antagoniste qui apparaît être la chaîne B de la mollécule d'insuline peut occasionnellement être lié au diabète.

Pour étudier ces hypothèses, des chercheurs de l'Hospital for sick Children de Toronto (Canada) ont recherché l'existence préalable de synalbumine dans les familles ayant un passé diabétique et ses effets sur la glycémie et sur le taux d'insuline plasmatique.

Quoique leurs données soient encore insuffisantes pour tirer des conclusions génétiques fermes sur la synalbumine et le diabète, l'antagoniste insulinique a été trouvé dans un grand pourcentage de proches parents, de personnes diabétiques, et apparaît survenir à chaque génération.

D'un autre côté, la glycémie et le taux d'insuline plasmatique étaient normaux chez les enfants à la synalbumine positive.

« Si la synalbumine est significative, et si elle joue un rôle dans le développement du diabète, on peut espérer trouver un niveau relevé d'insuline plasmatique même si la tolérance hydrocarbonée est normale. » (R.M. Ehrlich).

14 familles furent étudiées, dans lesquelles plus d'un frère ou sœur d'un enfant diabétique furent testés :

— dans 5 sur les 14 familles, toute la fratrie avait un test synalbumine positif ;

— dans 6 sur les 14 familles, seulement 50 % ;

— dans 3 sur les 14 familles, on n'en trouvait point.

b) *Thiamine.*

Le taux de la thiamine circulante est nettement plus faible dans les diabètes des sujets jeunes, sensibles à l'insuline que chez les sujets normaux. En revanche, dans les diabètes plus tardifs, le taux de thiamine ne diffère pas de celui des sujets normaux. Le taux de thiamine monte chez les sujets jeunes, après administration d'insuline. (Haugen)

c) *Hormone de croissance.*

Luft et Unger ont étudié un groupe de prédiabétiques (aux deux parents diabétiques ; ils ne trouvèrent pas d'anomalies du test d'hyperglycémie provoquée per os, mais une réponse majorée de la sécrétion de S.T.H. suivant l'ingestion de glucose. Des prises de sang furent faites dans les 5 heures suivant l'absorption de glucose, et une différence frappante fut trouvée entre prédiabétiques et sujets normaux étudiés à la troisième heure. Une augmentation double du taux de la S.T.H. découvert normalement fut constatée. Unger pense que cette expérience peut être interprêtée comme le fait certain qu'il y avait hyperréponse de la sécrétion de S.T.H. dans cette épreuve.

d) *Etude vasculaire.*

1 — *Etude de l'onde pulsatile des doigts :*

Normalement, chez les personnes jeunes, l'onde d'enregistrement du poul artériel du doigt doit être dicrote. L'étude au vasculographe électrique a montré une onde monocrote chez 13 diabétiques sur 25, soit 52 %, contre 10 sujets à onde monocrote chez 38 sujets normaux, soit 26 %.

2 — *Etude de la circulation des conjonctives.*

Le rayon moyen des capillaires artério-veineux de la conjonctive était de 2,29 + 0,26 déviations standard, tandis que chez les sujets diabétiques, il était de 82 ± 0,5 DS.

3 — *Biopsies gingivales.*

Sur 9 biopsies qui ont été pratiquée chez des sujets atteints de prédiabète, Lozano Castañedo découvrit à l'étude au microscope normal de six de ces prélèvements un épaississement des vaisseaux. Le même auteur a noté une prolifération endothédiale et une hyalinisation de la paroi vasculaire du tissu gingival chez un groupe de 56 prédiabétiques étudiés par les mêmes procédés.

4 — *Biopsie de la marge cubitale de la main.*

Des lésions vasculaires du plexus papillaire du derme ont été retrouvées chez le tiers de 12 enfants, dont les deux parents étaient diabétiques.

5 — *Biopsie du lobe de l'oreille.*

Cette étude a été pratiquée par Camerini Davalos qui étudia les coupes avec des microscopes normaux et électroniques chez 46 sujets prédiabétiques. Au microscope normal, il découvrit un épaississement de la paroi vasculaire, avec des matériaux identiques à ceux retrouvés par Lozano Castañedo. Tate étudiant avec un microscope électronique retrouva chez 5 prédiabétiques sur 11, les changements les plus évidents dans les tissus de derme et le conjonctif vasculaire. Tous deux montraient une densité électronique plus grande chez les diabétiques.

6 — Enfin, des études portant sur des *Biopsies rénales* de six prédiabétiques étudiés au microscope normal ont montré un épaississement de la membrane basale glomérulaire, surtout près des cellules intercapillaires ; des épaississements fusiformes étaient présents dans les capsules de Bowman et dans la membrane basale des tubes proximaux et distaux.

CONCLUSION

Le diabète de l'enfant est un diabète pancréatoprive. Il n'est donc pas curables par les sulfamides hypoglycémiants.

— Sur le plan génétique, il semble établi qu'il s'agit d'un caractère transmissible, héréditaire, autosomique récessif, à l'expressivité variable.

— Sur le plan physio-pathologique il est expliqué par :

— les fonctions de l'insuline ;

— la gravité particulière, chez l'enfant de l'acidocétose.

— Sur le plan pratique, il semble utile de le rechercher par :

— une enquête familiale ;

— un examen clinique sans faille ;

— des tests de prédiabète.

CHAPNIK
N° 52.247 du 4.11.1965

Vu et permis d'imprimer
le Recteur de l'Académie de Paris

Vu, *le Doyen*
Pour le Doyen, *l'Assesseur*

DOCUMENTATION UTILISÉE

Ahuja. — Ketosis — resistant young diabetics lancet, I, n° 7398, 12 juin 1965, pp. 1254-1255.

Chaptal, Jean, Bonnet, Guillaumont, Morel. — Le diabète infantile, modalités fonctionnelles évolutives. - Gaz. des hôpitaux, 137 n^{os} 20-21, 20-31 juillet 1965, p. 1038. - Pathologie et Biologie, 13, n^{os} 11-12, 13-14 juin-juillet 1965, pp. 622-629.

Schafstbury. — Metabolic bases of inherited deseases.

Ehrlich, Martin, Slonievski. — The presence of synalbumin antagonist in sibling of diabetic children.

François (R). — Les enfants diminués physiques : diabétiques. Les Cahiers Médicaux Lyonnais, 41, n° 9, 15 mai 1965, pp. 845-850.

Hennion (E). — Thèse de Nancy 1965, 267 p. Multicopié, 455 réf., pp. 230-267.

Kaye, Davidson. — Limitations in the use of oral hypoglycaemic agents in juvenile patients with diabetes. J. Pediat. 66:844-56, May 1965. - Jama, 192, n° 12, 21 juin 1965, p. 195 (adv).

Korp. — Das Mauriacsche syndrom, eine Sonderform des juvenilen. Diabetes mit schwerer Angiopathie in Erwachsenenalter. Klin. Woche. 1965, 77, n° 23, pp. 414-424.

Labram, Grégoire, Gout et Lestradet. — La biomicroscopie des vaisseux de la conjonctive bulbaire, technique de capillaroscopie in vivo. - L'Œuvre Médicale, 3, n° 14, mars 1965, 39-37, 57 réf.

Lamotte (M). — Le diabète juvénile. - Monographies Médicales et Scientifiques, 17, n° 116, Mai-Juin 1965, (numéro spécial Diabète) p. 5-20.

Lamotte (M). — Formes particulières du diabète sucré. - Monographies Médicales et Scientifiques, 17, n° 116, Mai-Juin 1965, (numéro spécial Diabète), pp. 39-46.

Leroy (D). — Le diabète infantile. Immex, 2, n° 7-8, pp. 525-27.

Lestradet. — Réalités Médecine, n° 233, Juin 1965, pp. XIV-XXII.

Lestradet (H). — Obésité et diabète infantile. Rev. fr. de diététique, 9, n° 33, 2e trim. 1965, pp. 35-39.

Lestradet (H), Besse (J), Billaud (L). — Le diabète de l'enfant et de l'adolescent. L'Œuvre Médicale, 3, n° 14, mars 1965, pp. 19-28.

Lestradet (H) et Dartois (A.M.). — L'alimentation spontanée de l'enfant. L'Œuvre Médicale, 3, n° 14, Mars 1965, pp. 9-17.

Mallet, Labrune. — Les hypoglycémies chez le jeune diabétique. Rev. du Praticien, XV, n° 18, 21 Juin 1965 (numéro Pédiatrie) pp. 2425-2439, 12 ref.

Marler, Thompson, Styron. — Long-term trends in blood sugars of diabetic children. Diabetes, 14, n° 7 july 1965, p. 460.

Naeye. — Infants ob diabetic mothers : a quantitative morphologic study. Pediatrics, 35:980 june 1965. - Jama, 192, n° 11, 14 june 1965, p. 203 (adv).

Osler. — Structural and chemical changes in infant of diabetic and prediabetic mothers. Diabetes, 14, n° 6 June 1965, p. 372.
(5th Congress of the Intern. Diabetes fed. Toronto 1964).

Paulsen, Fellner, Lippiello. — Carbohydrate and tolbutamide response in obese children of diabetic families. Diabetes, 14, july 1965, pp. 438-439
(25th annual Meeting of the American Diabetes Assoc.).

Pedersen (J), Pedersen (L.M.). — Perinatal mortality in babies of diabetic mothers. Diabetes, 14, n° 6 june 1965, p. 372.
(5th Congress of the Intern Diabetes Fed. Toronto 1964).

Rusnak, Driscoll. — Congenital spinal anomalies in infants of diabetic mother pediatrics 35:989, June 1965. - Jama, 192, n° 11, 14 june 1965, p. 203 (adv).

Sirek, Geerling. — Serum protein in newborn infant of diabetic mothers. Diatebes, 14, n° 6 june 1965, p. 372.
(5th Congress of the Intern. Diabetes Fed., Toronto 1964).

Sirek (A), Sirek (O.V.). — Serum protein in newborn infants of diabetic mothers. Diabetes, 14, n° 7 july 1965, p. 438.
(25th annual Meeting of the American Diabetes Assoc.).

Van Leeuwen, Jackson. — Infants of diabetic mothers. Diabetes, 14, july 1965, pp. 435-437, 22 ref.

Velasco, Paulsen. — Tolbutamide tolerance tests in newborn infants of mothers with gestational or overt diabetes. Diabetes, 14, n° 7 july 1965, p. 468.
(25th Annual Meeting of the American Diabetes Assoc.).

Willi (H). — Kinder diabetischer Mutter (l'enfant de mère diabétique). Gynaecologia, 159, n° 4, 1965, pp. 234-249. - Bull Fed. Soc. Gyn. & Obst., 17, n° 2, 1965, 210.

Gunn, Dobson, Gray, Geddes, Vallbona. — Studies of puse wave velocity in potential diabetic subjects. Diabetes, 14, n° 8 Aug. 1965, pp. 489-492, 16 ref.

Von Arx (K). — Infants of diabetic mothers. Rev. Mec. Suisse Romande, 85, 1965, pp. 156-169. - Jama, 192, n° 8 1965, adv. 185.

Baier (*HJ*. — Liver biopsy findings in various types of diabetes mellitus. Munch. Med. Wschr., 107, 1965, pp. 89-94. - Jama, 191, n° 11, 1965, adv 205.

Barrai (I) & Cann (H.M.). — Segregation analysis of juvenile diabetes mellitus. J. Méd. Genet, 2, March 1965, 8, 11. Jama, 192, n° 4 1965, adv 175.

Dolger (H). — Young diabetic patients and tolbutamide. - Jama, 191, n° 4, 1965-64.

Dollery Oakley. — Reversal of retinal vascular changes in diabetes. Diabetes, 14, n° 3, 1965, pp. 121-127.

Dufour (Ph.). — A propos d'un cas de diabète néo-natal. - Thèse, Paris, 1964, 927, 52 p. Imp. « La Semeuse ».

Etienne. — Les hyperlipidémies de l'enfant. Le Diabète. Cahiers du Collège en Médecine, 6, n° 1, 1965, pp. 9-10.

Etzwiller (D.D.). — Incidence of urinary-tract infections among juvenil diabetics. - Jama, 191, n° 2, 1965, 81, 83 (16 ref).

Fischer (F). — Der 20 Jahrige Diabetiker mit Retinopathie. Wiener Méd. Wschr., 115, n° 20, 1965, pp. 413-415.

Bestch H, Taylor N.B. — The physiological bases of medical Practic - Bultimare, William an Wilhins Cy 1961.

Polonovski. — Biochimie médicale. Paris, Masson & C^ie^, 1964-1965.

Wright S. — Applied physiology. Oxford. University Press 1964.

Guivarch, Riahi, Charlier, Goulhen, Laurent, Royer. — Traitement du diabète infantile par une nouvelle insuline à action

biphasique. Sem. des Hop. Ann. de Ped., 41, n° 21/5, 2 mai 1965, pp. 384-390 (15 ref).

Hubbel, Drorbaugh. — Infants of diabetic mothers. Neonatal problems ant their management. Diabetes, 14, n° 3, 1965, pp. 157-161.

Knowlers, Guest, Lampe, Kessler, Skillman. — The course of juvenil diabete treated with unmeasured died. Diabetes, 14, n° 5, 1965, 239-73 (121 ref).

Lestradet (H). — Traitement du diabète de l'enfant. Cahiers du Collège de Médecine, n° 3, 1965, pp. 237-245 (6 ref).

Malins, Fitzgerald. — Childbearing prior to recognition of diabetes recollected birth weights and stillbirth rate in babies born to parents who developed diabetes. Diabetes, 14, n°4, 1965, pp. 175-178 (28 ref).

Megevand (A). — L'insuline et le diabète des enfants. Rev. Med. Suisse Romande, 85, n° 3, 1965, pp. 220-224.

Pedersen (L.M.), Tygstrup (I), Pederson (J). — Congenital malformation in newborn infants of diabetic mothers. Correlation with maternal diabetic vascular complications. Acta Paed. Scandin. 1965, suppl. 159, 40-41.

Perelman (R). — Coma diabétique de l'enfant. Concours Médical, 87, n° 7, 1965, 1008-18.

Pichon (R). — Le diabète infantile. Maroc Médical, 44, n° 477, 1965, pp. 90-94.

Sempe (M). — Essais d'appréciations de la croissance (taille et poids), comme critère de santé du jeune diabétique.

Sempe (M). — Bul. d'Inf. de l'Aide au J. Diab., 9, n° 4, 1964, pp. 183-194.

Willi (H). — Einfluss des Mütterlichen Diebetes auf das Kind. Bul. Acad. Suisse des Sc. Médicales, 21, n° 1/2 1965, pp. 110-116.

Pathogenic aspects of some of the characteristic features in newborn infant of diabetic mothers. Acta Paed. Scandin. 1965, suppl. 158, pp. 71, 73.

Chaptal, Jean, Guilleomot, Orel. — Le diabète infantile et son évolution. Explorations fonctionnelles, déductions thérapeutiques. Rev. d'Inf. du Corps Médical, 11, n° 4, déc. 1964, pp. 27-35 (14 ref).

Knowles, Danowski, Krosnidk. — A conference on adjustement problems in juvenil diabetes. Diabetes, 13, n° 6, Nov.-Dec. 1964, pp. 649-650.

Lestradet (H). — Réflexions pratiques sur la surveillance et le traitement des enfants diabétiques. - Vie Médicale, 45, décembre 1964, pp. 1869-1876.

Lestradet (H). — Bull. d'Inf. de l'Aide au J.D., 9, n° 3, trim. 1964, pp. 123-136.

Neimann, Pernot, Manciaux, Tridon, Guinoiseau, Charles. — Maladie de Friedreich avec manifestations cardiaques sévères et état prédiabétique chez un garçon de 8 ans. Arch. Fr. de Ped., XXI, n° 9, 1964, pp. 1049-1062 (55 ref).

Pissaro. — Vie médicale, 45, Décembre 1964, pp. 1919-1926.

Plazanet (J). — Contribution à l'étude du diabète sucré du nourrisson. Thèse de Bordeaux, 1965, n° 11, 55 p. Polycopiées (30 ref).

Thoyer-Rozat (J). Seneze (J), Brizard (J). — Presse Médicale, 72, n° 43, 1964, pp. 2451-2452.

Wajchenberg, Armando, Pupo, Quintac, Leon, Salda Nha. — Prédispositions to diabete as evaluated by the cortisone-glucose tolerance test in children. A preliminary study. Diabetes, 13, n° 6, 1964, pp. 569-571. (13 ref).
Medical Clinics of North. America, July 65.

Beau. — Le médecin-praticien devant le diabète, (diabète infantile). La Vie médicale, 45, T5, mai 1964, pp. 23-28.

Chaptal, Jan, Guillaumot, Morel. — Enregistrement semi-continus « in vivo » de la glycémie nycthémérale chez l'enfant et l'adolescent diabétique. Presse médicale, 72, n° 35, 1964, 2047-52.

Ingrid Gamstorp. — Conduction velocity of perioheral motor nerves in mental retardation, diabetes and various neurological deseases in childhood. Acta Paediatrica, 53, Sept. 1964, pp. 408-416.

Lefebvre (P) et Bouvier (Cl). — Syndrome de Pierre Mauriac. Pédiatrie, XIX, n° 5, juillet-août 1964, pp. 621-624.

Lestradet (H). — Glycogénèse hépatique secondaire. Le syndrome de Mauriac. Sem. des Hôp., 40, n° 17, 1964, pp. 1030-1037.

O'Brien (D), Stimmler (L), Brazie (J). — Plasma-insulin levels in the newborn infants of normal and diabetic mothers. Lancet, n° 7355, Aug. 15, 1964, pp. 366-367.

Perelman (R). Lestradet (H). — Diabète néo-natal. Sem. des Hôp. Année de Ped., 40, 2 mai 1964 ; pp. 1307-1314 ; (33 ref).

Poggi (P), Farroni (A). — Le ballistocardiogramme et l'oscillogramme dans le diabète juvénil et leurs implications en médecine sociale. Minerva Medica, 55, n° 8, 1964, pp. 234-238.

Tugaye (A). — Journal des diabétiques, 18, n° 72, Oct. 1964, pp. 14-15. - Tolbutamid used in juvenile diabetes. - Jama, 189, n° 8, 1964, p. 32.

Barjon (P), Lestradet (H) et Labauge (R). — Atrophie optique primitive et surdité neurogène dans le diabète juvénile. A propos de trois observations. Presse Médicale, 72, n° 17, 4-4-1964, pp. 982-986.

Bracci (P). — Il metabolismo dell'insulina nel bambino neonato. Revista Clin. Pediatr. 72, 1963, n° 6, pp. 475-480.

Ehrlich (R.M.) et Bambers (G). — Immunologic essay of insulin in plasma of children. Diabetes, 13, n° 2, 1964, pp. 177-181.

Larsoon, Persoon, Sterki and Thoren. — Functional adamtation to rigorous training and exercise in diabetic and non diabetic adolescents. J. Appl. Physiol., 19, n° 4, july 1964, pp. 629-635 (27 ref).

Darweke (H). — Bestimmung der Insulina activität in Serum unbehandelter jugendlicher diabetiker nach Glukosebelastung. Acta Endocrinol., 46, 1964, n° 1, pp. 124-134.

Oberdisse (K). — Diabetes häufigkeit bei kinder gesunder Ehepartner mit einem an Diabetes mellitus manifeste erkrankten Geschwister ? Deut. med. Wschr., 89, 1964, n° 29, p. 1406.

Peter *de la* Harpe. — Insulin sensitivity at the onset of juvenile diabetes. South African Med. j., 38, 1964, n° 21, pp. 432-435.

Safir (A), Parlsen (E.P.), and Klayman (J). — Elevated intraocular pressure in diabetic children. Diabetes, 13, n° 2, 1964, pp. 161-164.

Shipp (J.C.), Wood (F.C.), Jr and MaKble (A). — Hyperlipemia following sulfonylurea therapy in young diabetics. - Jama 188, n° 5, 1964, pp. 468-470 (8 ref).

Traitement du diabète infantile. Supplément à la Rev. du Praticien, XIV, n° 19, 1er juillet 1964.

Etzwiller (D.D.). — Glucagon response among jevenil diabetics, 52, dec. 1963, p. 1002. - Jama, 186, n° 11, 1963, adv. 186.

Hoffmann. — The Biochemistry of clinical medecine. 1964.

Fraser (F.R.). — Heredity in juvenile diabetics. Brit. mec. J. n° 5380, Feb. 15, 1964, pp. 433-434 (16 ref).

Larget (S). — Le coma acido-cétosique chez l'enfant. Thèse Paris 1963, 265, 40 p. dactyl. Tabl.

Larsson (Y), Persson (B), Sterki (G) and Thoren (C). — Effect of exercise on blood-lipids in juvenile diabetes. Lancet, n° 7329, feb. 15, 1964, pp. 350-355 (41 ref).
trim. 1963, pp. 113-132.

Lestradet (H). — Le diabète infantile. Soc. Med. d'Orient. ses résultats. Presse Médicale, 72, n° 8, 14 fév. 1964, pp. 459-463.

Forssman (H) & Hagberg (B). — Prader-Willi synd ome in boy of ten with prédiabètes. - Acta Paediatrica, 53, n° 1, Jan. 1964, Bul. d'Inf. de l'Aide aux jeunes diabétiques, 8, n° spécial 3e/4e physiologiques et techniques de traitement du diabète infantile et

Chaptal (J), Jean (R), Guillaumot (R) et Morel (G). — Bases Kinder. Med. Welt, 50, 1963. - Med. Klin., 58, n° 45 1963, adv 4368. Scolaire et Profes. 11-12-63. - Presse Médicale, 72, n° 11, 1964, p. 613.

Struve (F.E.). — Behandlung und Betreuung diabetischer pp. 70-78. (9 ref).

François (R), Mantaus et Ruiton-Uglienco. — Etude du test à la sueur chez les enfants diabétiques. Le diabète n° 8, déc. 1963, pp. 344-345. (15 ref).

Vasa (J). — Les complications du diabète sucré infantile. Thèse Paris, n° 195 (Etat) 13-3-63, 3 6p.

Lestradet, Class, Labram et Billaud. — L'hyperglycémie provoquée par voie buccale. Signification, interprétation et limites physiologiques chez l'enfant apparemment normal. Presse Médicale, 71, n° 52, 7 déc. 1963, pp. 2497-2499. (9 ref.).

IMP. « E.P. », 232, RUE DE CHARENTON, PARIS-12e